

小員環の特性を活用した新規連続反応の開発とその展開

著者	吉田 昌裕
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	301
URL	http://hdl.handle.net/10097/45992

小員環の特性を活用した
新規連続反応の開発とその展開

東北大学大学院薬学研究科
分子生命薬学専攻
吉田昌裕

目次

総論		1
第一章	二価のパラジウム錯体を用いたイソプロペニルシクロブタノールの連続反応の開発と応用	
第一節	ナフトヒドリンドンの立体選択的合成	11
第二節	二種の連続的環拡大反応を用いた (+)-equilenin の触媒的不斉全合成	16
第二章	ゼロ価のパラジウム触媒を用いたアレニルシクロブタノールの連続反応の開発	
第一節	アリール置換シクロペンタノンの合成	23
第二節	ビシクロ[5.3.0]-及び[6.3.0]骨格の構築	27
第三節	第四級不斉中心を有するシクロペンタノン誘導体の立体特異的合成	34
第三章	ゼロ価のパラジウム触媒を用いる炭酸プロパルギル化合物の連続反応の開発	
第一節	炭酸プロパルギル部を有するシクロブタノール誘導体の連続的環拡大反応	41
第二節	二酸化炭素の再固定化による環状炭酸エステルの新規合成法	48
結論		57
謝辞		58
実験の部		59
第一章第一節の実験		60
第一章第二節の実験		65
第二章第一節の実験		73
第二章第二節の実験		77
第二章第三節の実験		87
第三章第一節の実験		93
第三章第二節の実験		106
引用文献とノート		120

本文中，以下の用語および反応剤は下記のように略記した．

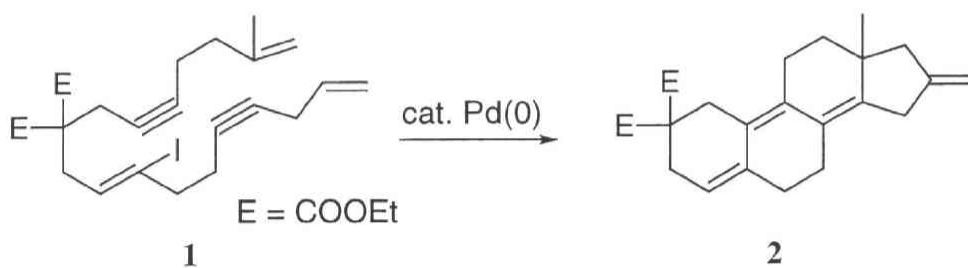
Ac	acetyl
Ar	aryl
MS	molecular sieves
Bu	<i>n</i> -butyl
cat.	catalytic amount <i>or</i> catalyzed
CSA	camphorsulfonic acid
dba	dibenzylideneacetone
DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DDQ	2,3-dihydro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMPU	1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppb	1,4-bis(diphenylphosphino)butane
dppe	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
E	electrophile
EDTA	ethylenediamine- <i>N,N,N',N'</i> -tetraacetic acid
ee	enantiomeric excess
eq.	equivalent
Et	ethyl
h	hour
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HRMS	high resolution mass
IR	infrared
L	ligand

LAH	lithium aluminium hydride
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -chloroperbenzoic acid
Me	methyl
mp	melting point
MTPA	α -methoxy- α -(trifluoromethyl)phenylacetic acid
MS	mass spectrometry
NMO	4-methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMP	1-methyl-2-pyrrolidinone
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	nuclear Overhauser and exchange spectroscopy
Nu	nucleophile
PCC	pyridinium chlorochromate
Pt-C	platinum on charcoal
Ph	phenyl
Pr	propyl
rt	room temperature
TBAF	tetrabutylammonium fluoride
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
TES	triethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
THF	tetrahydrofuran
THP	tetrahydropyranyl
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetramethylethylenediamine
TMS	trimethylsilyl
TLC	thin layer chromatography
TsOH	<i>p</i> -toluenesulfonic acid

総論

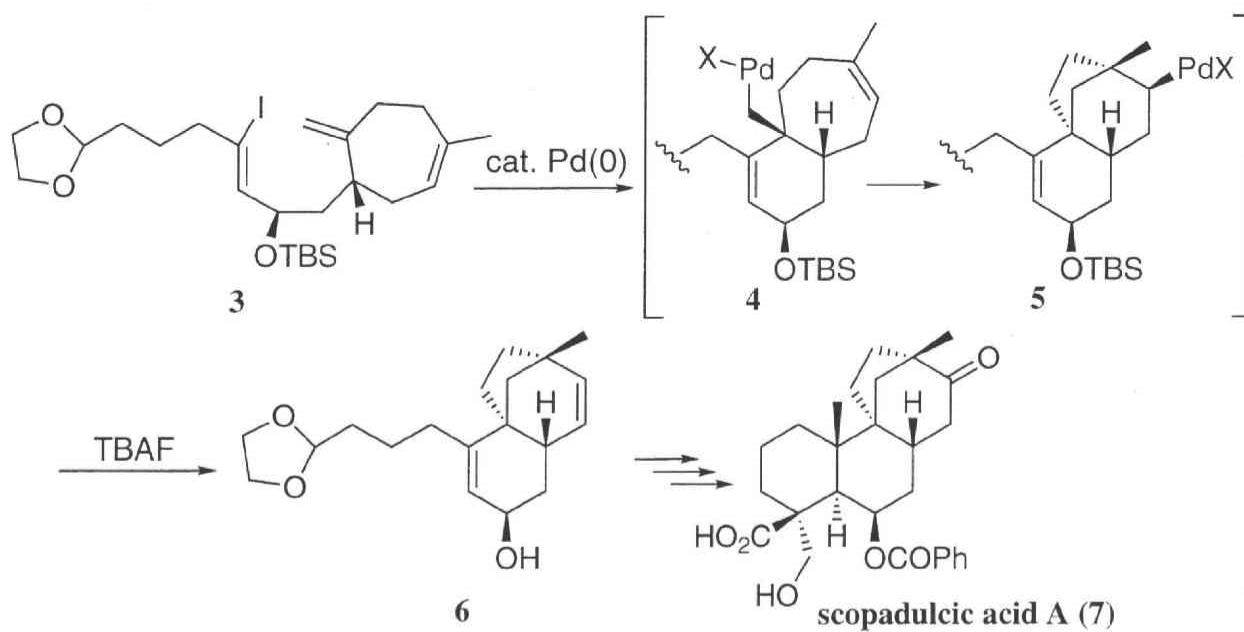
1950年代に於ける Ziegler-Natta 触媒の発見や Wacker 法の開発を契機として、遷移金属触媒の有機合成への応用は急速に発展を遂げた。周期表のあらゆる遷移金属が合成手段として用いられ、これまでの古典的方法では合成困難であると考えられてきた化合物が遷移金属錯体を利用することで容易にその合成が可能になった。また遷移金属錯体を用いた反応は実験室での合成のみならず、医薬品の創製と生産においても利用されるようになり、いまや有機合成において遷移金属錯体の存在はなくてはならないものとなっている。

このように有機合成上重要な役割を担っている遷移金属の中において、パラジウムは古くから最も精力的に研究されてきた金属であり、その反応性の高さと扱いやすさからこれまで数多くの反応が開発されてきた¹⁾。中でもパラジウム錯体を用いた分子内連続反応は、根岸らによる "Zipper" 型カスケード反応に代表されるように²⁾ (Scheme 1), 基質を巧みに設計することによって分子内にて連続的に複数の反応が進行し、多環性化合物を一挙に構築することが可能である。このように本法は、これまで多段階を要すると思われてきた複雑な構造を有する生理活性天然物を極めて短工程かつ効率的に合成する優れた手法であるといえる。

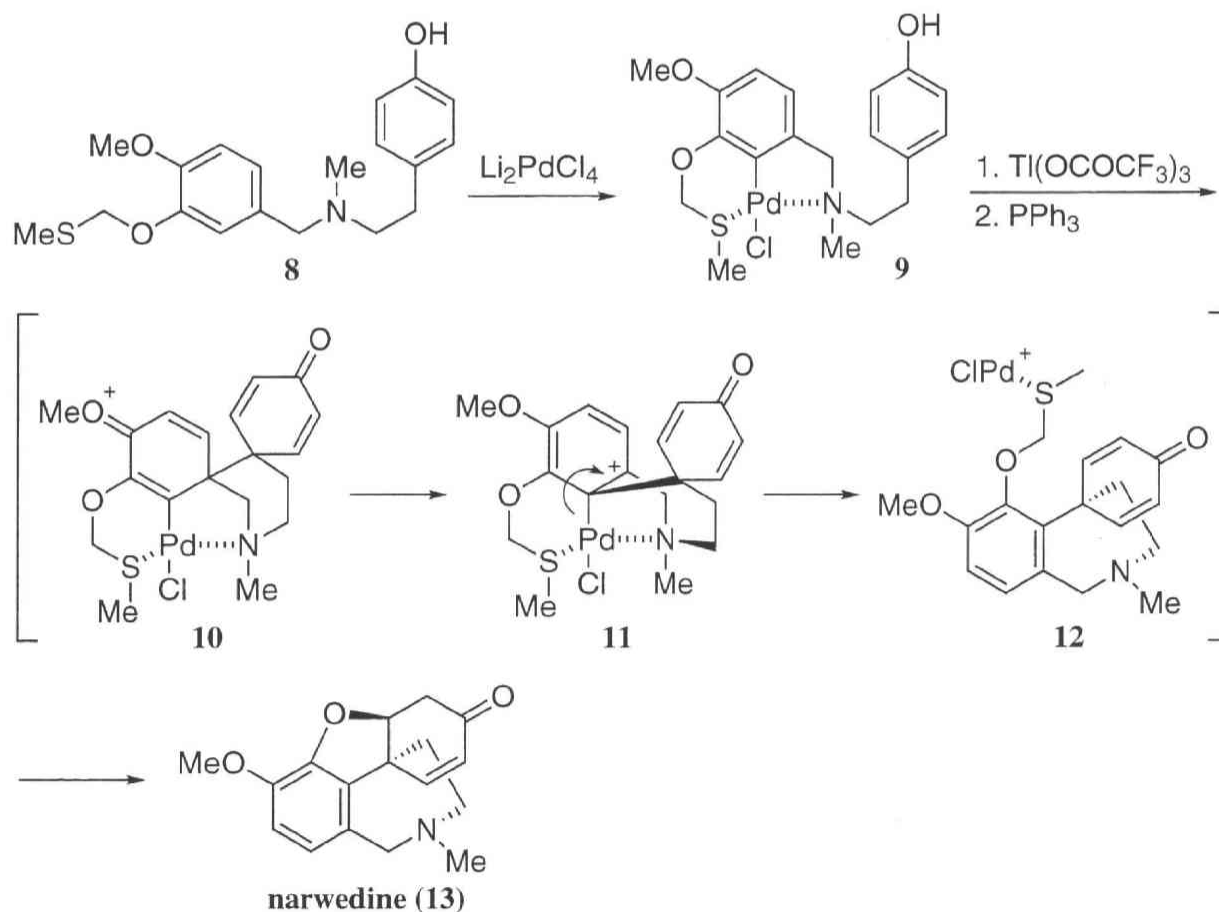


Scheme 1

このパラジウム錯体を用いた分子内連続反応の天然物合成への応用例として、Overman らによる scopadulcic acid A (**7**) の全合成があげられる³⁾。彼らは分子内に二つの二重結合の存在する基質 **3** に対し、パラジウム触媒による分子内連続的挿入反応を行うことにより中間体 **4**, **5** を経て三環性化合物 **6** を一挙に合成し、その後本成績体から数工程を経て scopadulcic acid A (**7**) の全合成を達成している (Scheme 2)。



Scheme 2



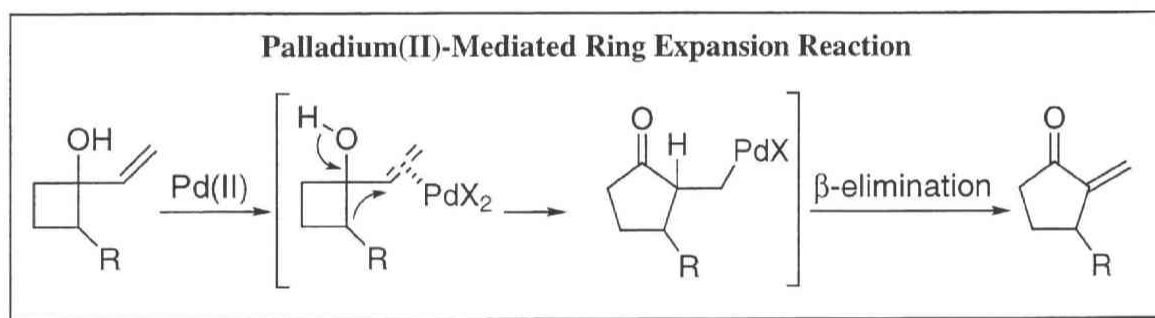
Scheme 3

また Holton 等はベンジルアミン誘導体 **8** に対し二価のパラジウム錯体を作用させてキレート錯体 **9** へと導いた後、タリウムを用いて酸化的な処理をすることで連続的な骨格

転位反応が進行し、narwedine (**13**)へと一挙に変換している⁴⁾ (Scheme 3)。

このようにパラジウム錯体を用いた連続反応は様々な生理活性天然物の効率的な合成に応用されている。しかしながらその多様な反応様式がもつ高い潜在能力にもかかわらず、天然物合成をはじめとした有機合成への応用例はいまだ少なく、より斬新な新規連続反応の開発が今なお強く望まれている。そこで著者は、効率的で有機合成に応用可能なパラジウム触媒による新規連続反応の開発を目指し、本研究に着手することとした。

連続反応を設計するに際し、その基軸となる反応として、パラジウム錯体を用いる四員環の環拡大反応に着目した。大きな歪みエネルギーを持つ四員環化合物は一般的に高い反応性を有しており、その特性を活用してこれまで様々な反応が開発されてきた。二価のパラジウム錯体を用いた四員環の環拡大反応はその一つであり、一般にビニル基を有するシクロブタノールに対し二価のパラジウム錯体を作用させると、シクロペンタノンが生成することが知られている⁵⁾ (Scheme 4)。

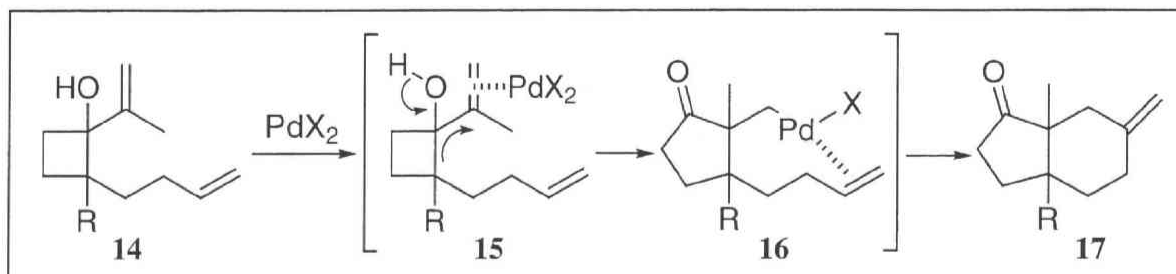


Scheme 4

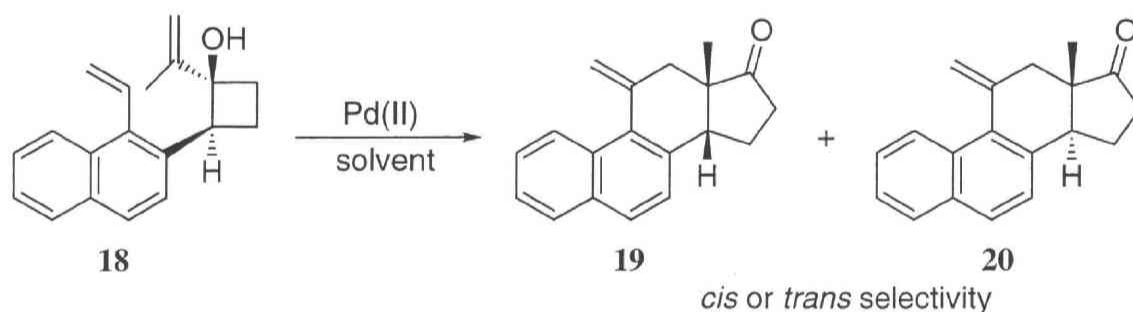
本反応は、オレフィンに対するパラジウムの配位が引き金となって四員環の環拡大反応が進行し、その後パラジウムがβ位に存在する水素と脱離することによって反応が終結する。従って、ビニル基に代わりイソプロペニル基を導入したシクロブタノール **14** を設計し、これに二価のパラジウムを作用させた場合、β脱離できない「生きた」パラジウム中間体 **16** が生成することが考えられ、更に同一分子内に二重結合が存在すれば挿入反応が進行して二環性化合物 **17** が一挙に生成するものと考えられる (Scheme 5)。そこで著者はこの分子内連続反応の開発を検討すべく、本研究に着手した。

その結果、側鎖にビニルナフタレン環を有する基質 **18** を合成し、これに対し分子内連続的環拡大ー挿入反応を試みたところ、目的とする反応が進行しナフトヒドリンダン **19** 及び **20** が生成してくることが明らかとなった⁶⁾。更に本連続反応は用いる溶媒を選

択することにより、生成するヒドリンダンの融合環の立体化学を制御できるという極めて興味深い知見が得られた^{7,8)} (Scheme 6). この間の詳細については第一章第一節で述べる.



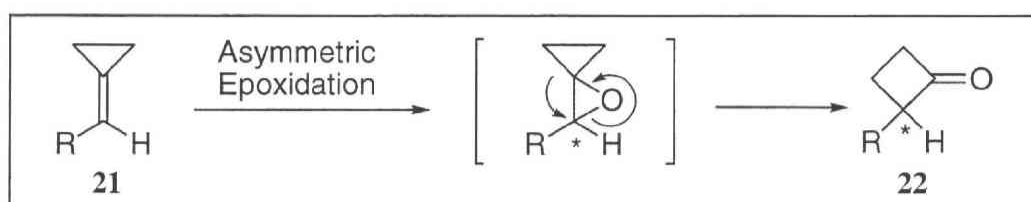
Scheme 5



Scheme 6

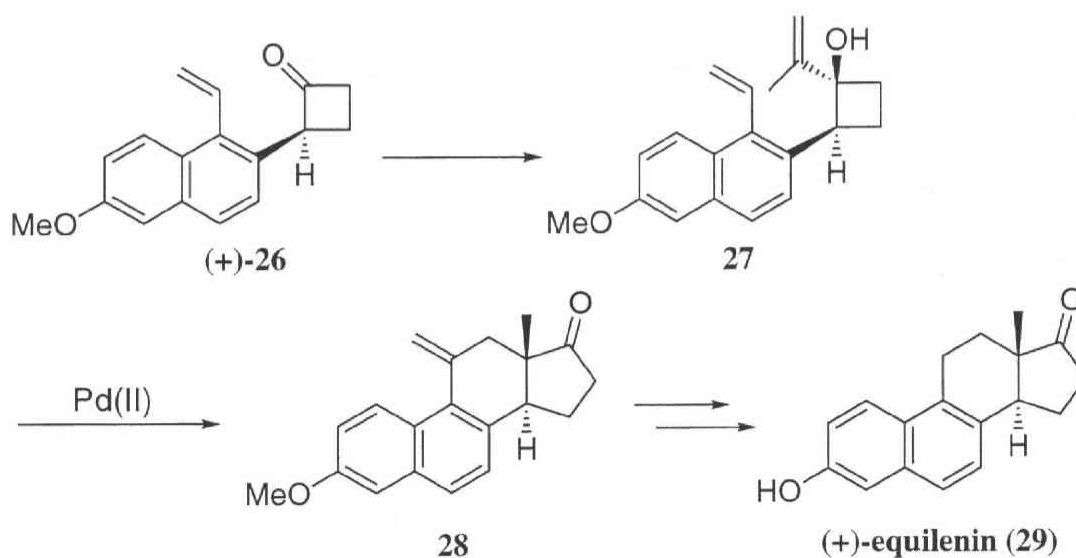
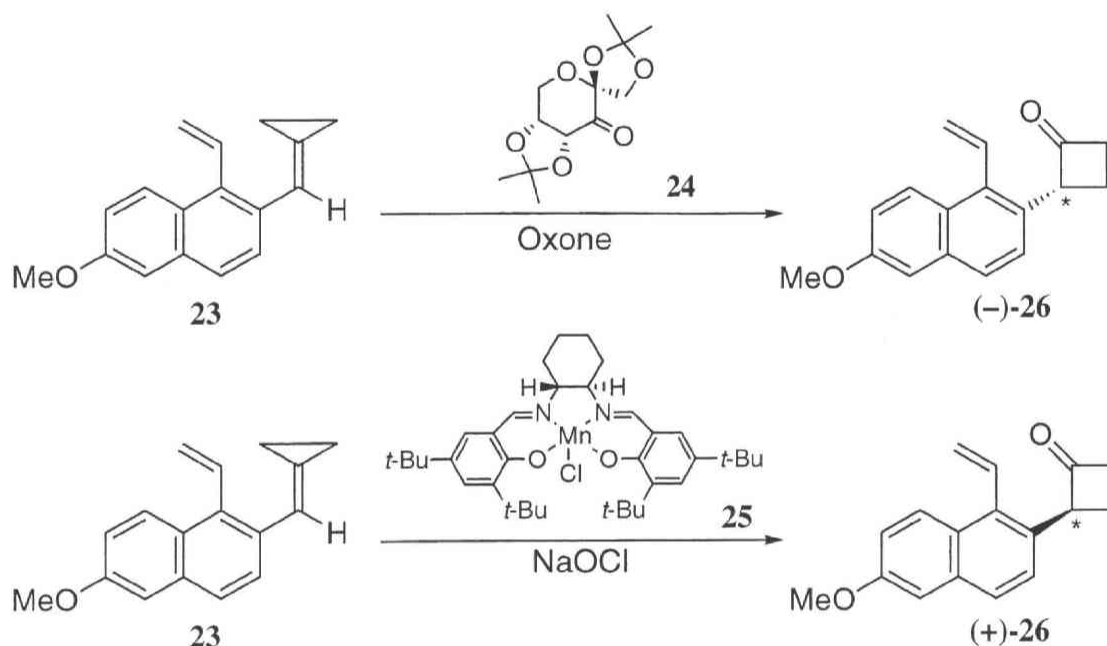
次に、見いだした本連続反応を天然物合成に応用すべく、ステロイドの一種である (+)-equilenin (**29**) の合成を検討した. またその際、シクロプロピリデン誘導体の環拡大反応による光学活性シクロブタノンの合成を行うことで、不斉合成への検討を行うこととした.

一般にシクロプロピリデン誘導体に対しエポキシ化を行うと、続く協奏的な環拡大反応が連続的に進行し、シクロブタノンが生成する⁹⁾. 従ってシクロプロピリデン誘導体 **21** に対し不斉エポキシ化反応を行えば、光学活性なシクロブタノン **22** が得られることが考えられる^{9b)} (Scheme 7).



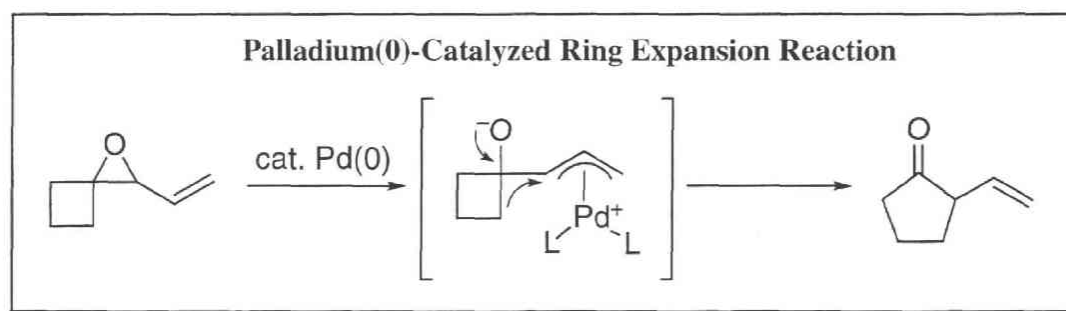
Scheme 7

そこで基質 **23** に対し種々の不斉エポキシ化を試みたところ、フルクトース由来のキラルケトン **24**¹⁰⁾ もしくはキラルなサレンマンガン錯体 **25**¹¹⁾ を酸化剤共存下作用させた場合に、光学活性シクロブタノン **26** が生成することを見いだした⁸⁾ (Scheme 8). 更にこの不斉エポキシ化-環拡大反応とパラジウム錯体を用いた環拡大-挿入反応を用いることで (+)-equilenin (**29**) の不斉全合成を達成した (Scheme 9)⁸⁾. この間の詳細については第一章第二節で述べる.



ところでパラジウム錯体を用いた四員環の環拡大反応には、上記の様な二価のパラジ

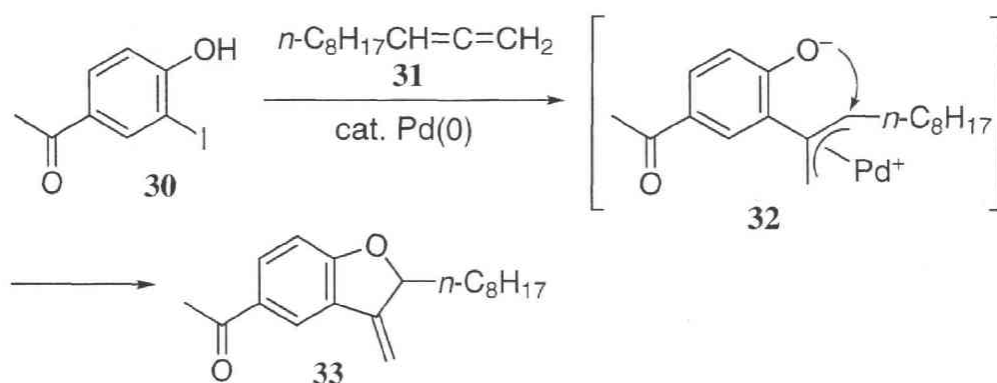
ウム錯体を用いた環拡大反応の他に、もう一つの反応形式としてゼロ価のパラジウム触媒を用いた四員環の環拡大反応が知られている¹²⁾。即ち四員環を持つビニルエポキシドに対し、ゼロ価のパラジウム触媒を作用させるとシクロペンタノンが生成する。本反応の反応機構としては、はじめにビニルエポキシドとパラジウムが反応して π -アリルパラジウム錯体が生成することで四員環が活性化し、これが引き金となって環拡大が進行するものと考えられる (Scheme 10)。



Scheme 10

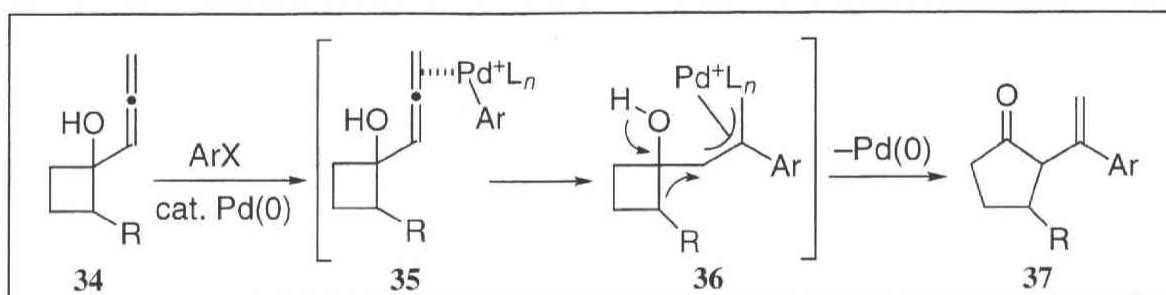
著者はこの π -アリルパラジウム錯体を経る環拡大反応に着目し、次に本錯体が中間体として生成し得る様な新規連続的環拡大反応を設計、開発することとした。

アレンはパラジウム触媒存在下、オレフィンやアセチレンなど他の不飽和結合には見られない、様々な特殊な反応性を示すことが知られている¹³⁾。例えば Larock らは、パラジウム触媒存在下ヨウ化フェノール **30** とアレン **31** を反応させると、ヨウ化アリールに酸化的付加したパラジウムに対し、アレンが挿入することで π -アリルパラジウム中間体 **32** が生成し、その後水酸基の求核置換反応が進行することで、環化生成体 **33** が生成することを見いだしている^{13a)} (Scheme 11)。



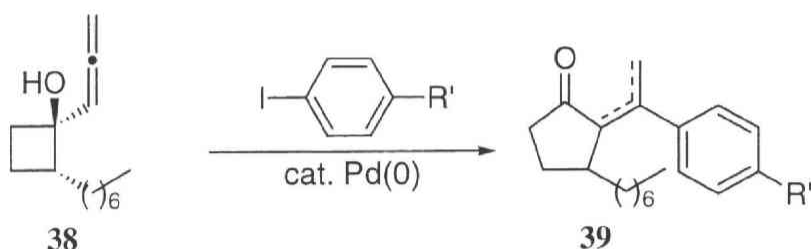
Scheme 11

このようなアレンとアリールハライドが反応して π -アリールパラジウム錯体を形成することを考慮し、以下のようなゼロ価のパラジウム触媒を用いたアレニルシクロブタノールとアリールハライドの連続的挿入-環拡大を考案した。即ちゼロ価のパラジウム触媒存在下、アレニルシクロブタノール **34** にアリールハライドを作用させると、アリールハライドが酸化的付加したパラジウムに対しアレンが挿入して、 π -アリールパラジウム中間体 **36** が形成後、四員環の環拡大反応が進行して、アリール置換シクロペンタノン **37** が一挙に生成するものと考え、その検討を行った (Scheme 12)。

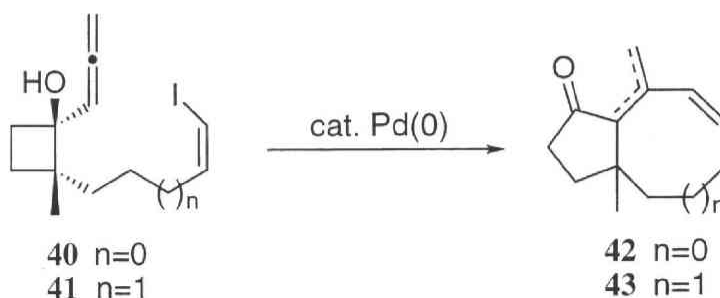


Scheme 12

その結果、基質 **38** に対し触媒量のパラジウム触媒存在下各種アリールハライドを作用させると、予想した反応が進行しアリール置換されたシクロペンタノン **39** が生成することを見いだした¹⁴⁾。また本反応における反応性は、ベンゼン環上の置換基の影響を大きく受けることが明らかとなった (Scheme 13)。この間の詳細については第二章第一節で述べる。



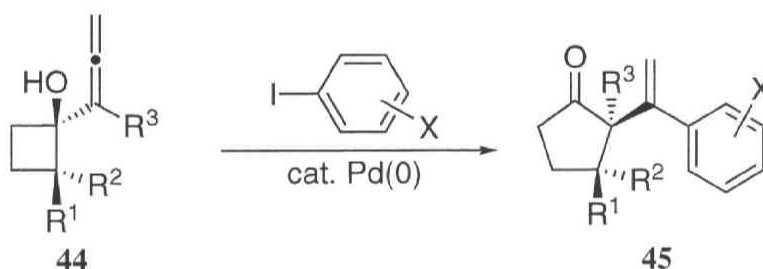
Scheme 13



Scheme 14

更に本反応を同一分子内にヨウ化オレフィン側鎖を有するアレニルシクロブタノール **40** 及び **41** に対し適用したところ、分子内にて連続的に挿入一環拡大反応が進行し、七及び八員環を含む二環性化合物 **42**, **43** が一挙に生成することを見いだした¹⁴⁾ (Scheme 14). 本反応は、天然界に数多く存在する中員環を含む二環性化合物を一挙に合成できる新規多環構築法であり、今後様々な天然物合成への応用が期待される。この間の詳細については第二章第二節で述べる。

また本反応は、アレンの付け根に置換基を有するアレニルシクロブタノール **44** を基質として用いた場合、第四級の不斉中心を持つ成績体 **45** が立体特異的に生成することが明らかとなった¹⁵⁾ (Scheme 15). 本法は第四級の不斉中心を持つシクロペンタノンの新規合成法であり、この間の詳細については第二章第三節で述べる。

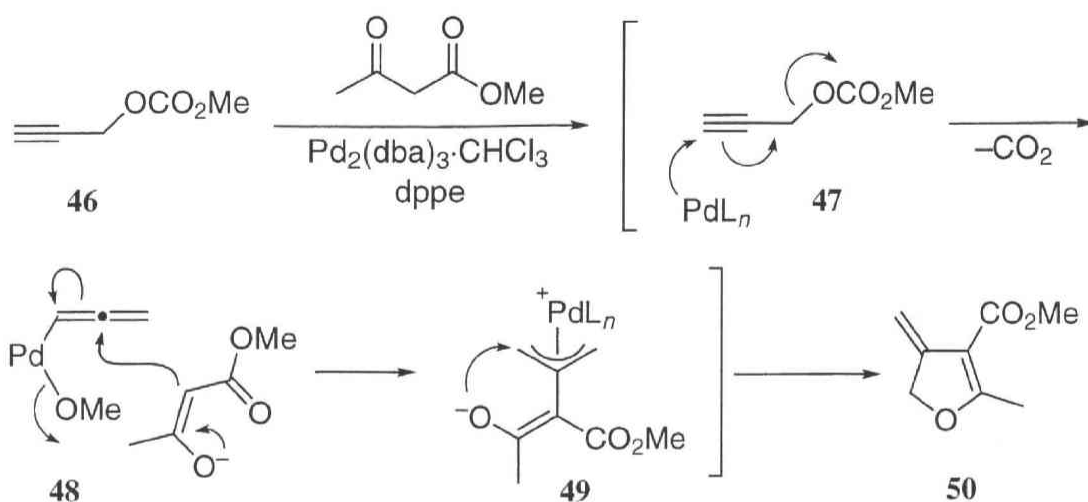


Scheme 15

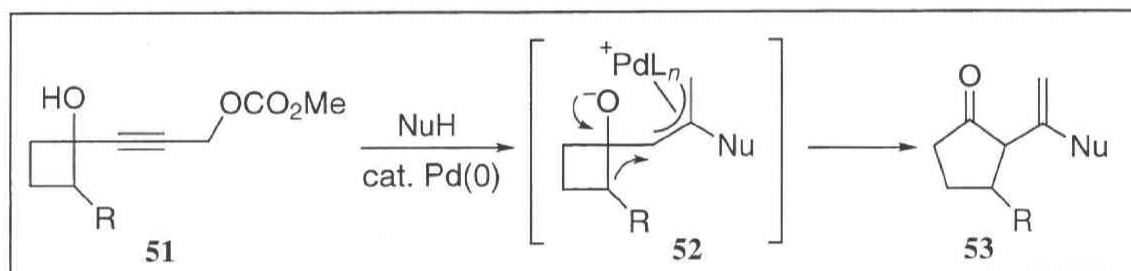
ところで炭酸プロパルギル化合物はパラジウム触媒存在下、求核剤と反応して様々な成績体を与えることが辻らの研究により知られており、これまで多様な有機合成に活用されている¹⁶⁾。例えば炭酸プロパルギルメチル **46** に対しゼロ価のパラジウム触媒存在下アセトアセテートを作用させると、まずパラジウムが炭酸プロパルギルの三重結合に対し求核攻撃することでアレニルパラジウム中間体 **48** となった後、アセトアセテートがアレニルパラジウム錯体の中心炭素を攻撃することで π -アリルパラジウム錯体 **49** へと変換され、最後にエノラートの求核置換反応が進行することで環化体 **50** が生成する^{16a)} (Scheme 16).

このように一般的に炭酸プロパルギル化合物は、パラジウム触媒存在下求核剤と反応し、 π -アリルパラジウム錯体を形成する。そこで新たな連続的環拡大反応として、炭酸プロパルギルエステル部を有するシクロブタノールと求核剤を用いた連続的求核付加一環拡大反応を考案した。即ちゼロ価のパラジウム触媒存在下、炭酸プロパルギルエステル部を持つシクロブタノール **51** と求核剤を作用させれば、アレニルパラジウム錯体、

求核剤の付加を経て π -アリルパラジウム錯体 **52** が形成し、その後、四員環の環拡大反応が進行して求核剤が導入されたシクロペンタノン **53** が生成するものと考えた(Scheme 17).

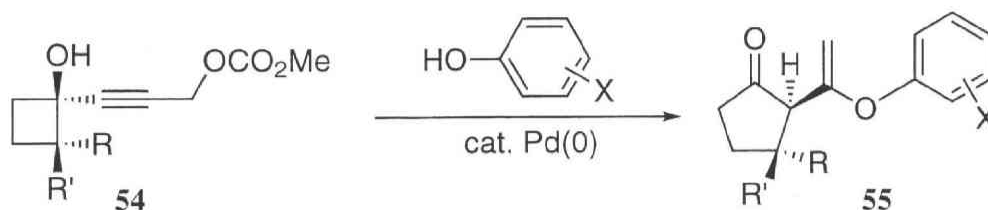


Scheme 16



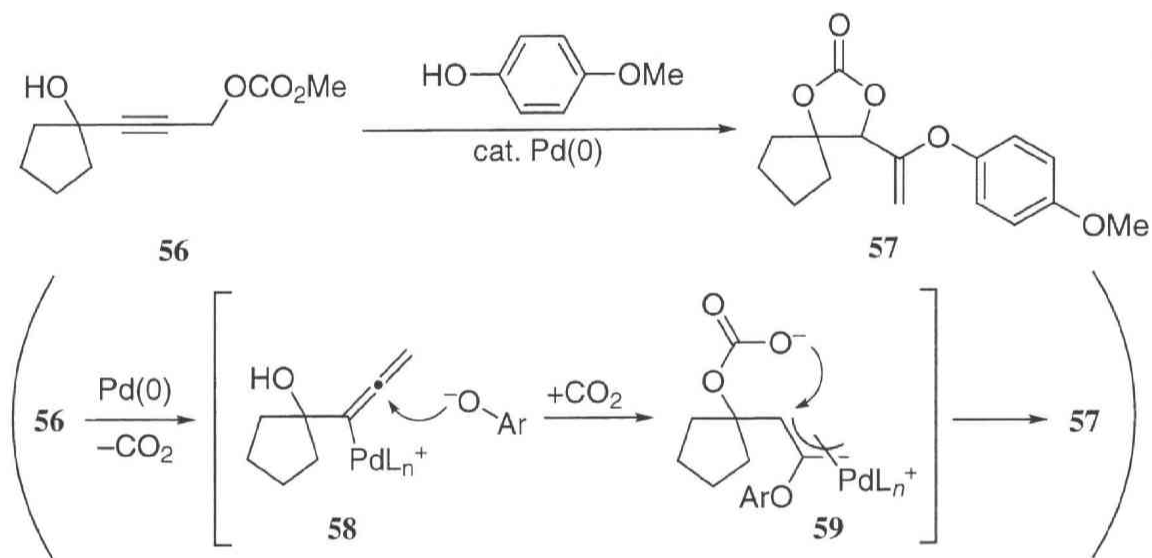
Scheme 17

上記の考察の基に、基質 **54** に対しフェノールを求核剤として用いた場合に、予期した反応が進行してシクロペンタノン **55** が生成することを見出した¹⁷⁾。本反応は様々な基質及びフェノールに対し反応が進行する炭素-酸素結合生成を伴う四員環の新規環拡大反応である(Scheme 18)。この間の詳細については第三章第一節で述べる。



Scheme 18

また本反応の汎用性について検討を行った際、四員環以外の環を有する基質 **56** を用いた場合において、予期せず環状炭酸エステル **57** が生成することが明らかとなった (Scheme 19)¹⁸⁾。本反応の反応機構として、アレニルパラジウム種 **58** の生成時に脱炭酸により生じた二酸化炭素が、その後基質の水酸基により再び捕捉されることで **59** の様な π -アリル中間体が形成され、これが環化することで環状炭酸エステル **57** を与えたものと考えられる。本連続反応は脱炭酸により生じる二酸化炭素を効率的に再利用する前例のない反応である。この間の詳細については第三章第二節で述べる。

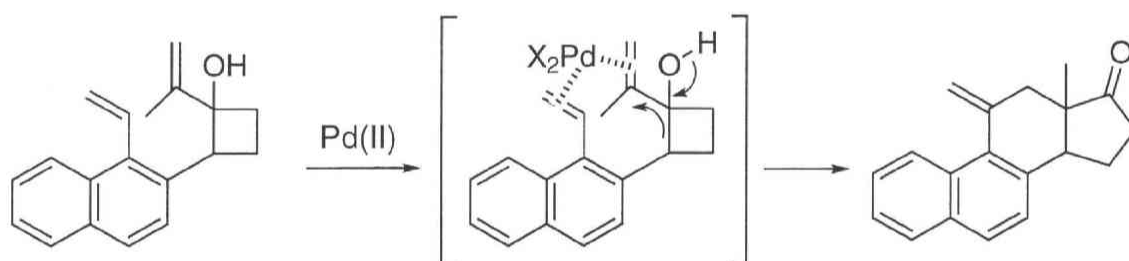


Scheme 19

第一章 二価のパラジウム錯体を用いたイソプロペニルシクロ ブタノールの連続反応の開発と応用

第一節 ナフトヒドリンダンの立体選択的合成^{7,8)}

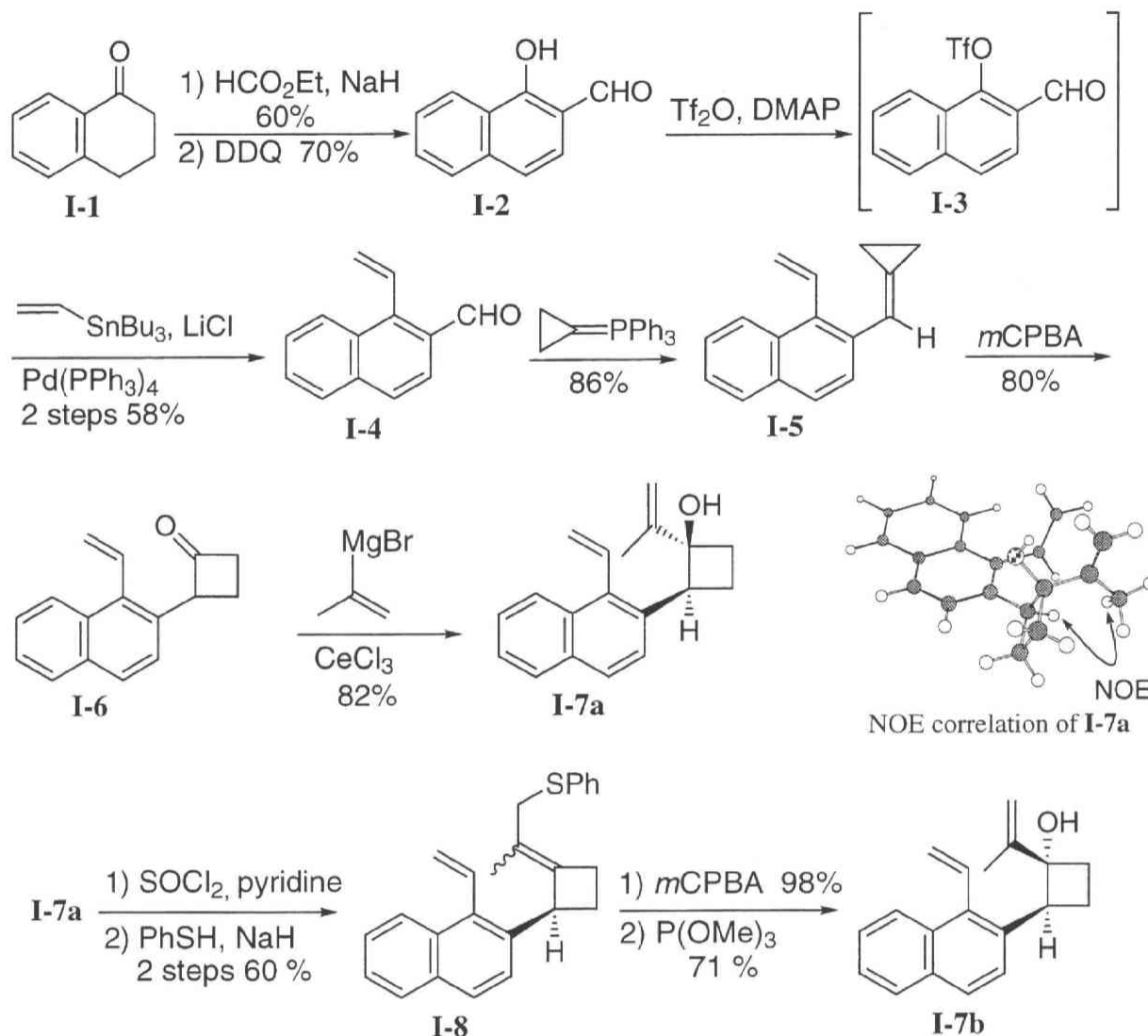
五員環と六員環の融合環であるヒドリンダンは様々な生理活性天然物の基本骨格であることから、その合成研究は古くから精力的に行われてきた¹⁹⁾。そこで著者はヒドリンダン骨格の新規構築法として、総論で述べたように側鎖にナフタレン環を有するシクロブタノール誘導体に対し二価のパラジウム錯体を作用させることにより、環拡大反応、続く挿入反応が分子内にて連続的に進行し、ナフトヒドリンダンが一挙に生成してくるものと考えた (Scheme I-1)。



Scheme I-1

以下本連続反応による検討を行うべく基質の合成を次のように行った (Scheme I-2)。まず、1-テトラロン **I-1** をホルミル化、続く DDQ 酸化によりナフトアルデヒド **I-2**²⁰⁾ へと導いた。続いてトリフレート化を行った後、生じたトリフレート **I-3** を精製することなしに続く Stille カップリング²¹⁾に付してビニル基を導入して **I-4** を得た。次に Wittig 反応によりシクロプロピリデン誘導体 **I-5** とした後²²⁾、*m*CPBA によるエポキシ化、続く連続的な環拡大反応によりシクロブタノン **I-5** へと導いた。次に **I-5** に対し CeCl_3 存在下 Grignard 試薬を作用させイソプロペニル基を導入し²³⁾、鍵反応の基質であるシクロブタノール **I-7a** を単一の成績体として得た。尚、得られた成績体の立体化学はイソプロペニル基と四員環上のメチン水素との間に NOE が観測されたことにより²⁴⁾、シスの立体配置であると決定した。また、基質に立体異性体を用いた場合における連続反応の反応性の相違をみる目的で、そのジアステレオマーの合成も行った。まず **I-7a** に対し SOCl_2 を作用させてアリルクロライドへと変換後、チオフェノールを用いた置換反応によりフェ

ニルスルフィド **I-8** を得た。続いて *m*CPBA を用いて酸化を行いスルホキシドとした後、得られた成績体を P(OMe)_3 存在下加熱還流し基質のジアステレオマー **I-7b** へと立体選択的に導いた²⁵⁾。



Scheme I-2

以上のようにして得られた基質 **I-7a** 及び **I-7b** を用いてパラジウム錯体を用いた分子内連続的環拡大ー挿入反応の検討を行った (Table I-1)。初めに DMF 溶媒中化学量論量の $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ を作用させたところ、目的とする反応が進行してシス及びトランス型の融合環をもつ閉環体 **I-9**, **I-10** およびその異性化体 **I-11**, **I-12** が 15 : 4 : 33 : 48 の生成比で56%の収率で得られてきた (entry 1)。このようにパラジウムを用いた連続反応により、ナフトヒドリンタンを一挙に構築することには成功したものの、得られた成績体の

立体選択性は低く、また異性化体もかなりの割合で生成してきたことから、本反応における選択性の改善を行うべく反応条件検討を行った。その結果、用いるパラジウム試薬を $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ に変えると、成績体の生成比は 43 : 47 : 5 : 5 とその立体選択性は変わらないものの異性化を抑えられるということが明らかとなった (entry 2)。次に溶媒の検討を行った結果、DMPU や NMP、及び HMPA の様な強い配位力を有する極性溶媒を用いた場合において、トランス選択性が発現してくる結果が得られ (entry 3-5)、とりわけ HMPA 存在下にてその選択性は異性化したものも含めると *cis* : *trans* = 25 : 75 となった (entry 5)。

Table I-1. Diastereoselective Construction of Naphthohydrindan

I-7a : R = \triangleleft OH
I-7b : R = \triangleleft OH

I-9 **I-10** **I-11** **I-12**

entry	substrate	mediator	solvent	time (h)	product	
					ratio	yield(%)
1	I-7a	$\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$	DMF	10	15 : 4 : 33 : 48	56
2	I-7a	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	DMF	10	43 : 47 : 5 : 5	61
3	I-7a	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	DMPU	10	36 : 46 : 0 : 18	81
4	I-7a	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	NMP	10	36 : 50 : 4 : 8	52
5	I-7a	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	HMPA + THF	10	24 : 61 : 1 : 14	61
6	I-7a	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	10	83 : 0 : 17 : 0	69
7	I-7a	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	toluene	10	88 : 3 : 9 : 0	61
8	I-7b	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	10	20 : 50 : 4 : 26	46
9	I-7b	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	HMPA + THF	10	88 : 5 : 0 : 7	60

The isomer ratio was determined by ^1H -NMR integration of angular methyl signals (δ 1.19 for **I-9**, δ 0.55 for **I-10**, δ 1.15 for **I-11**, δ 0.67 for **I-12**, respectively).

一方これに対しジクロロエタンやトルエンのような配位力の低い溶媒を用いた場合には、逆にシス型の成績体を選択的に得られてくることが明らかとなった (entry 6-7)。また **I-7a** のジアステレオマー **I-7b** に対しても同様に検討を行ったところ、**I-7a** の場合とは逆に HMPA 溶媒中では *cis* 型の成績体が、ジクロロエタン溶媒中ではトランス型の成績体がそれぞれ選択的に得られてきた (entry 8-9)。尚、得られたヒドリンダンの立体化学は、成績体の angular 位のメチル基の化学シフト (**I-9**: 1.19 ppm, **I-10**: 0.55 ppm, **I-11**: 1.15 ppm, **I-12**: 0.67 ppm)²⁶⁾、及び **I-9**, **I-11** において Figure I-1²⁴⁾ に示したような NOE が観測されたことにより決定した。

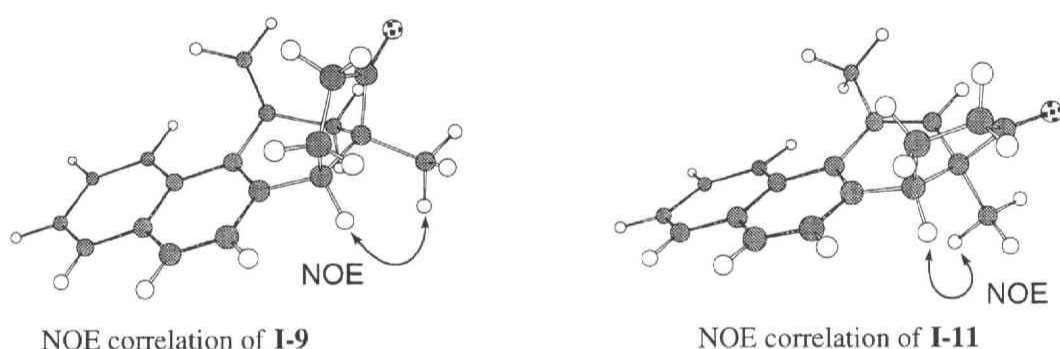
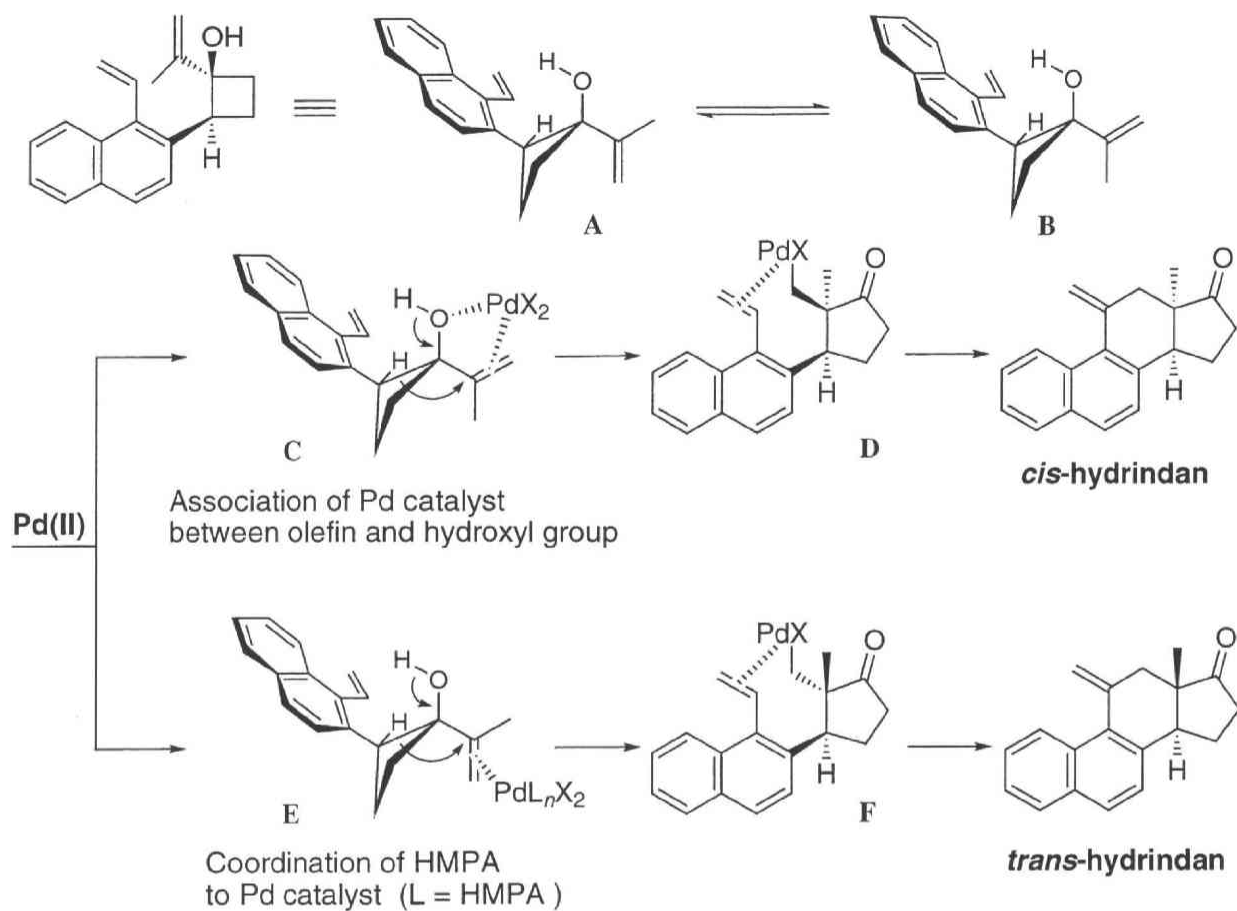


Figure I-1

この溶媒の選択により成績体の立体選択性が反転する理由に関しては、現在のところ次のように考察している (Scheme I-3)。本反応における立体選択性の発現は、環拡大の段階におけるイソプロペニル基のコンフォメーションによって決定されるものと推測され、転位の際の軌道の重なりを考慮すると、そのコンフォメーションとして **A** 及び **B** の二種が考えられる。そこでジクロロエタン溶媒中で基質にパラジウムが作用した場合には、パラジウムが基質のイソプロペニル基と水酸基に配位した中間体 **C** を経て転位が進行し、シス型のヒドリンダンが生成したと思われる。一方 HMPA の様な極性溶媒中においては、溶媒自身がパラジウムに対し強く配位することが考えられ²⁷⁾、その結果パラジウムは水酸基の関与を受けなくなることが推定される。このためオレフィン部が逆側に配向した中間体 **E** をへて転位が進行することで、トランス型のヒドリンダンが生じてきたものと考えられる。また基質にジアステレオマー **I-7b** を用いた場合においても、同様の機構を経て協奏的に反応が進行し、その結果 **I-7a** とは逆の選択性が発現してきたものと推察される。

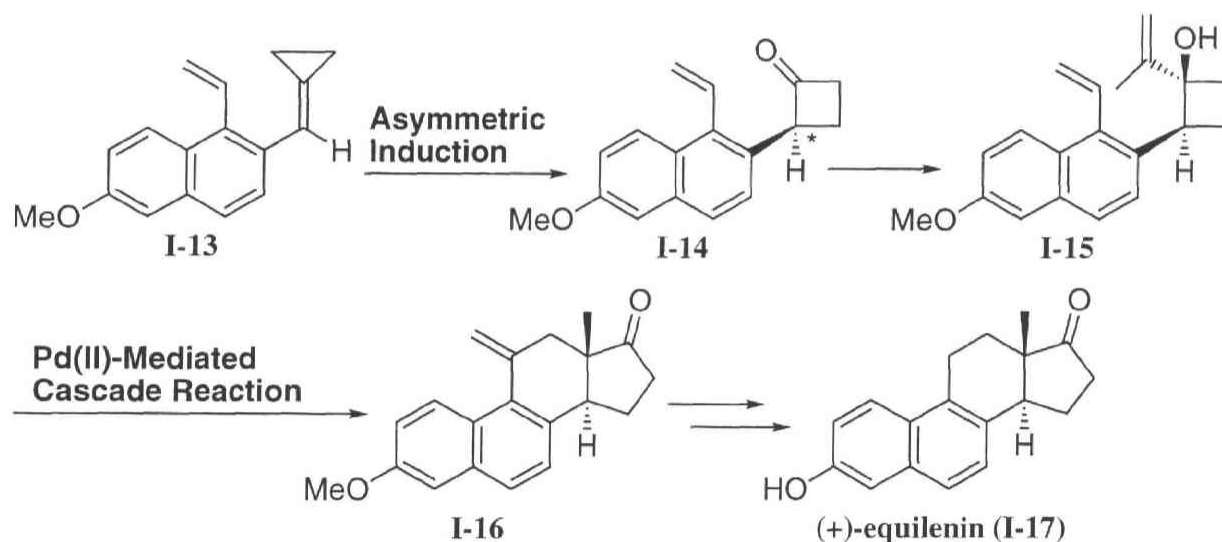


Scheme I-3

以上のように著者は、分子内連続的環拡大―挿入反応の開発に成功し、ナフトヒドリンドンの立体選択的な構築法を確立した。また溶媒の選択により、同一の基質から異なる立体化学をもつ成績体を構築できるという、反応論的観点からも極めて興味深い知見が得られた。

第二節 二種の連続的環拡大反応を用いた (+)-equilenin の不斉全合成⁸⁾

ステロイドは様々な生命現象に関与する物質として古くから化学的研究が行われてきた化合物群であるが、その全合成における最も重要な点としてステロイド骨格の CD 環部に相当するトランスヒドリンダンの立体選択的構築が挙げられる¹⁹⁾。前節において著者は、パラジウム錯体を用いた分子内連続的環拡大-挿入反応によりシス及びトランスナフトヒドリンダン骨格の立体選択的合成に成功した^{7,8)}。そこで本法を用いて、トランスヒドリンダン骨格を有するステロイドである equilenin の全合成²⁸⁾を計画した。また本合成に際し、新たに光学活性シクロブタノンの合成法を開発して、不斉合成を行うこととした。その合成戦略を Scheme I-4 に示す。即ち、シクロプロピリデン誘導体 **I-13** の環拡大反応をともなった不斉導入により光学活性シクロブタノン **I-14** を合成し、更に本成績体から得られるシクロブタノール **I-15** に対しパラジウムを用いた分子内連続的環拡大-挿入反応を行い、トランスナフトヒドリンダン **I-16** へと立体選択的に導き、その後更に数工程を経て (+)-equilenin (**I-17**) の触媒的不斉合成を達成できるものと考えた。

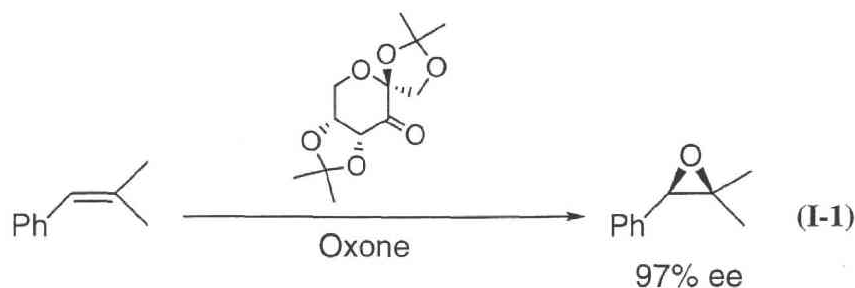


Scheme I-4

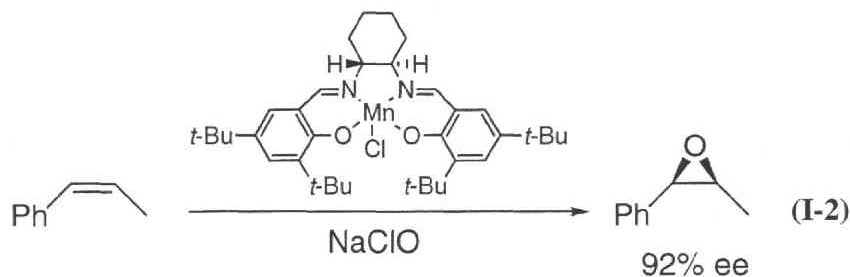
本合成を行うにあたり、はじめに光学活性シクロブタノンの新規合成法の開発を検討した。本論で既に述べたように、シクロプロピリデン誘導体に対し不斉エポキシ化を行うことで光学活性のシクロブタノンが得られるものと推測される。そこで本合成で用い

る基質がアリール置換されたシクロプロピリデン誘導体であることを考慮し、以下に示すような二種の不斉エポキシ化反応に着目した。

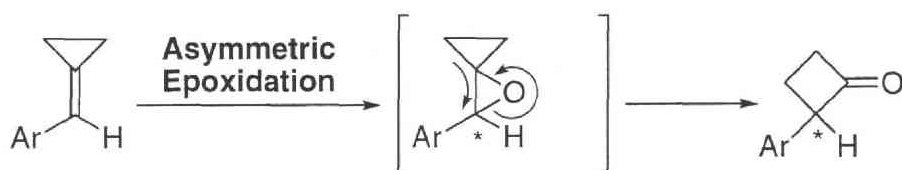
1) フルクトース由来のキラルケトンを用いた不斉エポキシ化反応¹⁰⁾



2) キラルなサレンマンガン錯体を用いた不斉エポキシ化反応¹¹⁾



これらの反応ではいずれもアリール置換されたアルケンから高い不斉収率で光学活性エポキシドが生成する (eq. I-1 and I-2). 従って本法をアリール置換シクロプロピリデン誘導体に適用すれば、不斉エポキシ化、続く環拡大反応が連続的に進行し、光学活性シクロブタノンが得られてくるものと考え (Scheme I-5), 以下検討を行った。



Scheme I-5

シクロプロピリデン誘導体 **I-13** の合成は次のようにして行った (Scheme I-6). まず 6-methoxy-1-tetralone **I-18** に対してホルミル化を行った後、DDQ を用いた酸化によりナフトアルデヒド **I-19**²⁹⁾ へと導いた. 続いてトリフレート化を行うことでトリフレート **I-20** へと変換後、続く Stille カップリング¹⁵⁾によりビニル基を導入して **I-21** を得た. 次に本成績体を Wittig 反応に付すことで三員環を導入して基質 **I-13** を合成した.

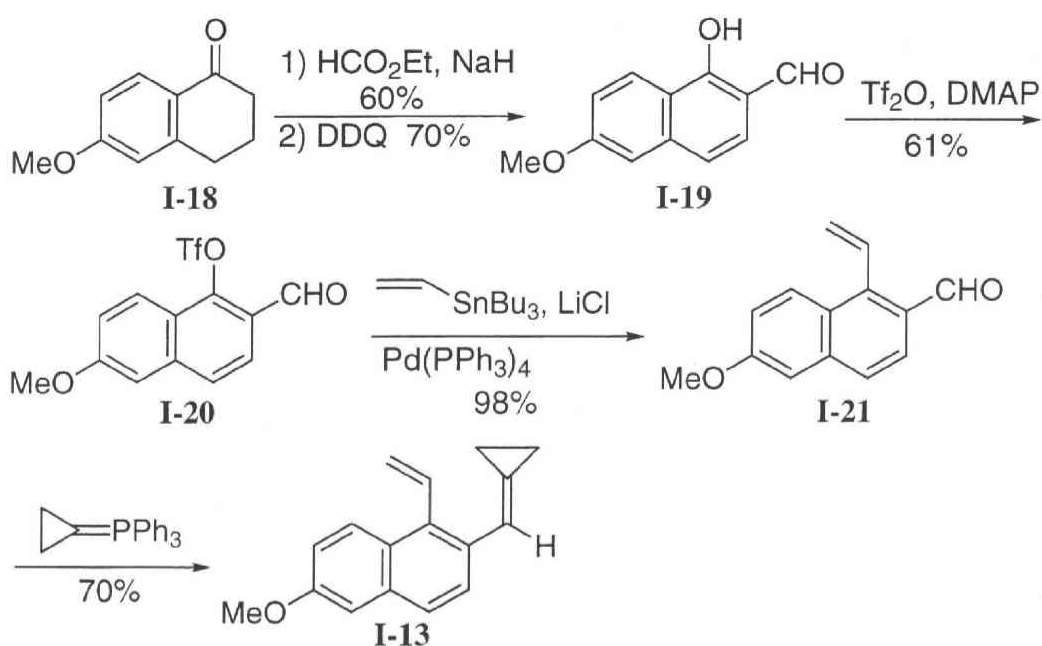
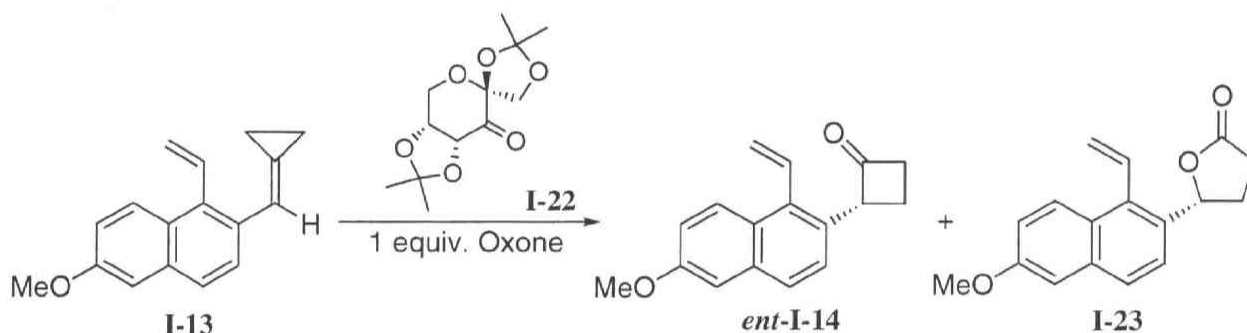


Table I-2. Asymmetric Epoxidation–Ring Expansion Reaction Using Chiral Ketone I-22^a



entry	I-13 (equiv.)	solvent	pH	recovered I-13 (%)	ent-I-14		I-23	
					yield (%)	ee (%) ^b	yield (%)	ee (%) ^b
1	1.0	CH ₃ CN	10.5	24	33	50	19	57
2	1.0	DME	10.5	61	–	–	33	40
3	1.0	dioxane	10.5	37	–	–	43	34
4	0.2	CH ₃ CN	10.5	43	–	–	22	53
5	2.0	CH ₃ CN	10.5	40	30	60	–	–
6 ^c	2.0	CH ₃ CN	9.0	–	61	63	–	–

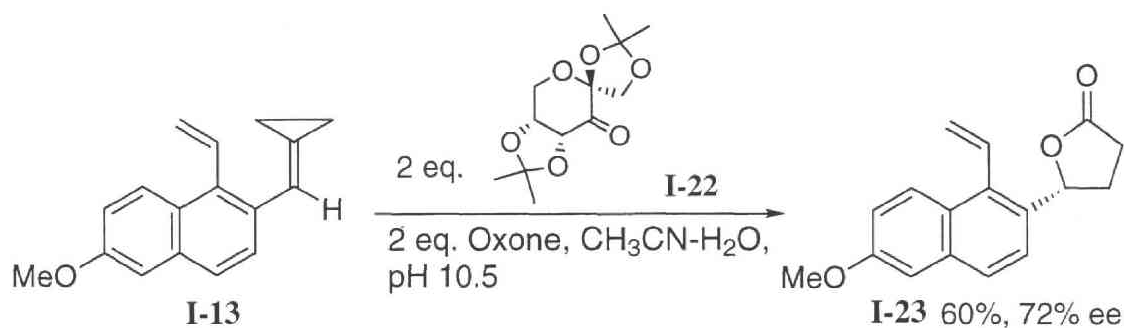
^aThe reaction was carried out using substrate **I-13**, chiral ketone **I-22**, Oxone, and K₂CO₃ in solvent-Na₂B₄O₇·10H₂O (0.05 M) of aqueous Na₂(EDTA) (4×10^{−4} M) solution (1:1 v/v) at 0 °C for 1 h.

^bEnantiomeric excess was determined by HPLC chiral column (Chiralcel OA). ^cInstead of K₂CO₃, 1 N NaOH was used to maintain the reaction pH at 9.0.

以上のようにして得られた基質 **I-13** を用い、はじめにフルクトース由来のキラルケ

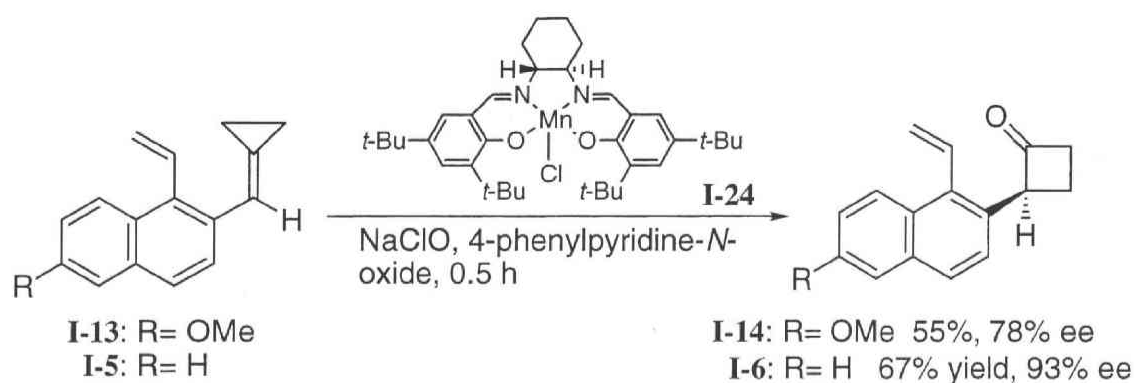
トンを用いた反応¹⁰⁾について試みた (Table I-2). 即ちシクロプロピリデン誘導体に対し, 1 当量のキラルケトン **I-22** とオキソンを pH 10.5 に調製した CH₃CN-H₂O 混合溶媒中で作用させたところ, 予期した反応は進行し, シクロブタノン **ent-I-14** が収率 33%, 不斉収率 50% で生成してきた (entry 1). この際更に酸化されて Baeyer-Villiger 型の反応が進行したラクトン **I-23** も収率 19%, 57% ee で副生し, 基質 **I-13** も 24% 回収された. 反応条件の検討を行ったところ, DME やジオキサンを溶媒に用いた場合や (entries 2 and 3) 触媒量の **I-22** で試みた場合には (entry 4) いずれもシクロブタノンは得られず, ラクトン **I-23** のみが生成した. しかしながら 2 当量のキラルケトンを用いるとその副生を抑えられることが分かり (entry 5), さらに本反応を pH 9.0 で行うと原料が完全に消費され, シクロブタノン **ent-I-14** が収率 61%, 63% ee で生成した (entry 6).

また, 本反応を 2 当量の Oxone 存在下行った場合, ラクトン **I-23** のみが収率 60%, 72% ee で得られてくることを見出した³⁰⁾ (Scheme I-7). 本反応は用いる基質に制限があるものの, 有機合成上重要な合成素子である γ -ラクトンの新たな合成法を提供するものである.

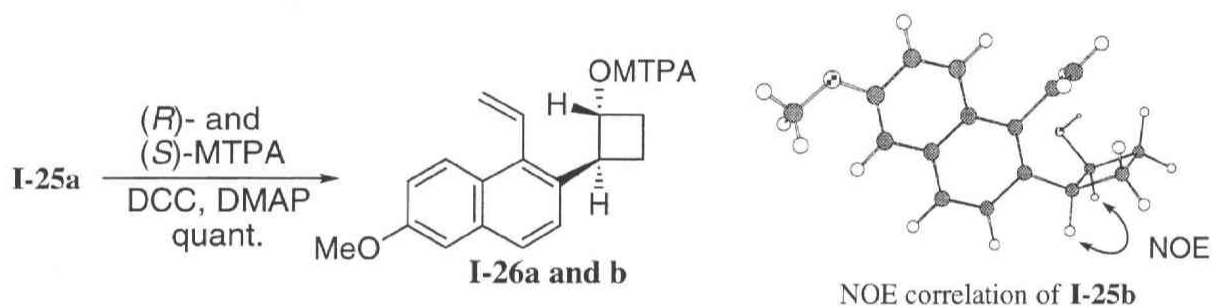
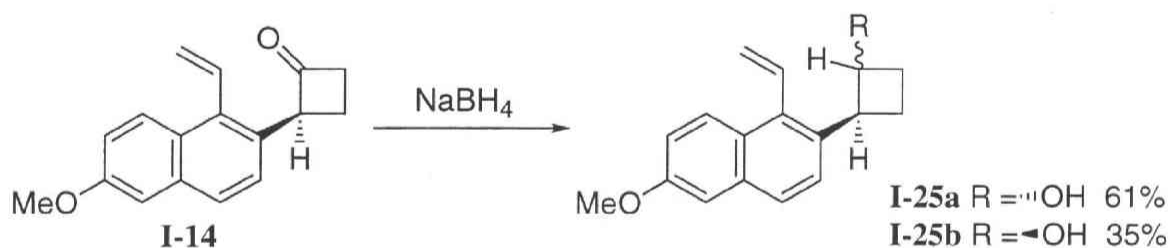


Scheme I-7

次にキラルなサレンマンガン錯体を用いる方法¹¹⁾について検討を行った. 即ちシクロプロピリデン誘導体 **I-13** に対し, 触媒量のキラルなサレンマンガン錯体 **I-24** と 4-phenylpyridine *N*-oxide の存在下, 酸化剤として NaClO を作用させたところ, 目的とする反応は進行し, シクロブタノン **I-14** が収率 55%, 78% ee で得られてきた (Scheme I-8). 更にメトキシ基をもたない基質 **I-5** に適用した場合, 収率 67%, 93% ee と高いエナンチオ選択性で光学活性シクロブタノン **I-6** を合成することが出来た. 以上のように本反応は比較的高いエナンチオ選択性でシクロブタノンが得られることから, 実際の (+)-equilenin の合成においては, 本手法を適用することとした.



Scheme I-8



Scheme I-9

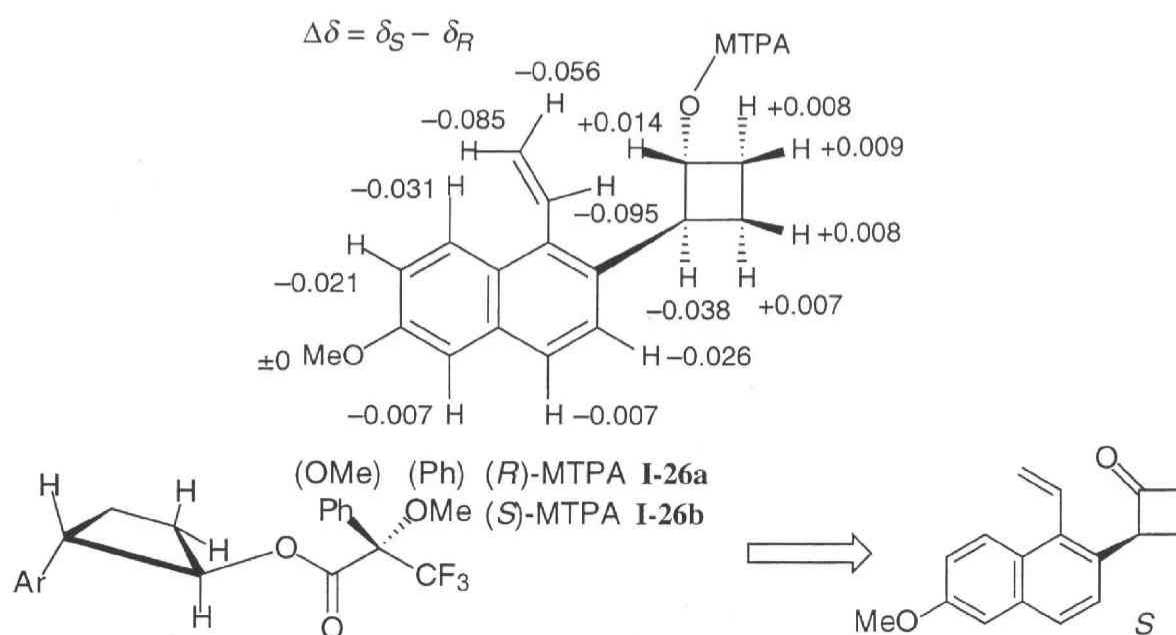


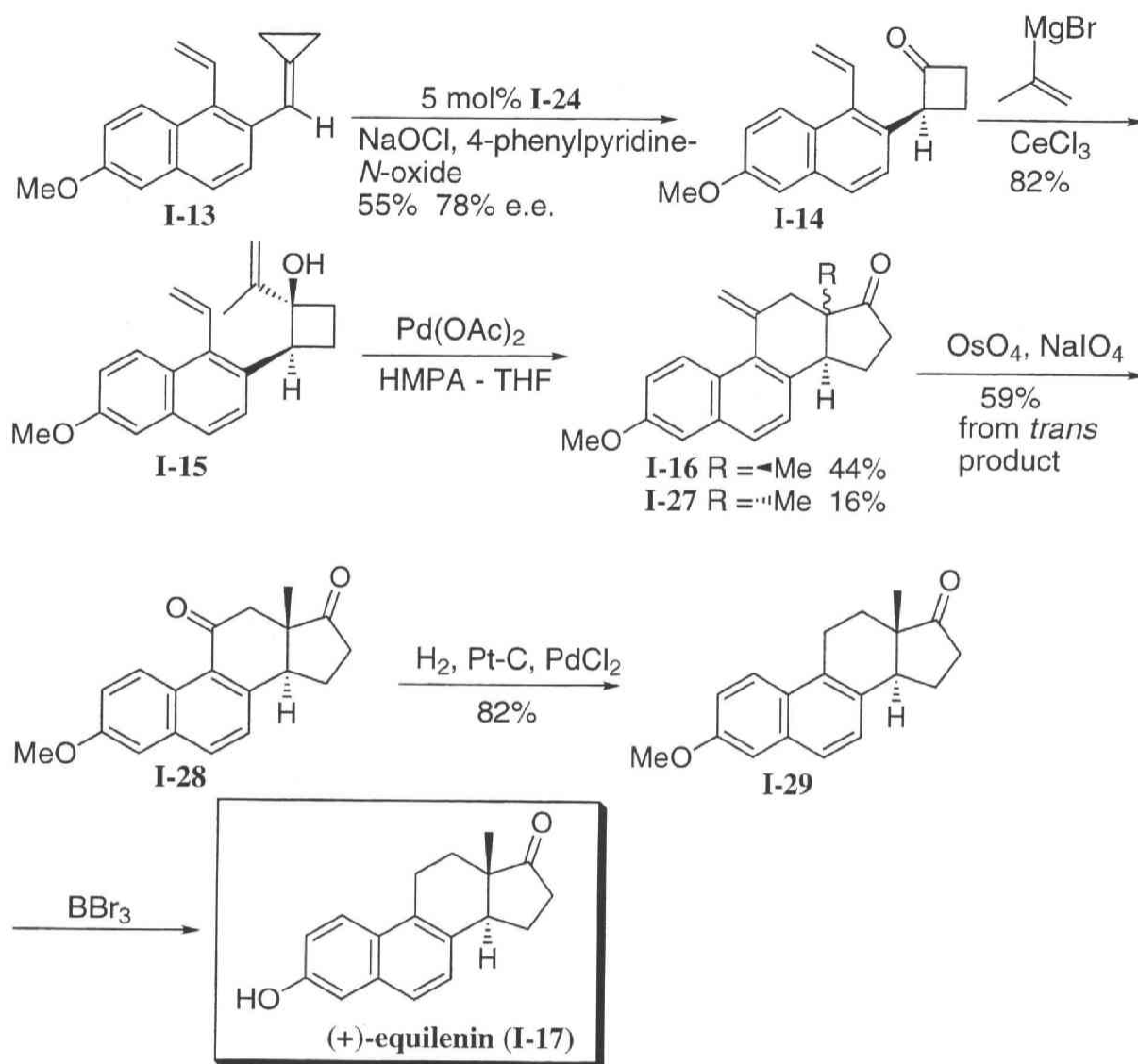
Figure I-2

尚、得られたシクロブタノンの光学純度は、キラルカラムを用いた HPLC 分析により算出し、また絶対配置は、楠見らの方法³¹⁾を用いることで決定した (Scheme I-9, Figure I-2)。その方法について以下に述べる。

- [1] シクロブタノン **I-14** を NaBH_4 還元し、得られたアルコール **I-25a** より (*R*)-及び (*S*)-MTPA エステル **I-26a**, **I-26b** を合成する (Scheme I-9)。尚、**I-25a**, **I-25b** の立体化学は **I-25b** の NOESY スペクトルから決定した²⁴⁾。
- [2] これらのエステルについて各種の NMR スペクトルを用いてすべてのプロトンの帰属を行ったうえ、それぞれのプロトンについて $\Delta\delta$ 値 ($\Delta\delta = \delta_S - \delta_R$: ppm) を求める (Figure I-2)。次に得られた $\Delta\delta$ 値の符号が、分子のコンフォメーションを考え MTPA 基の右左で + と - に分かれているのを確認する。
- [3] MTPA エステル **I-26a** 及び **I-26b** において、そのエステル酸素の付け根のプロトン、カルボニル酸素、及びトリフルオロメチル基がエクリップスであるコンフォメーションをとっているものと仮定する。この場合において (*R*)-MTPA エステルにおいてフェニル基の異方性効果によりフェニル基に近い紙面奥側のプロトンは (*S*)-MTPA エステルの対応するプロトンの化学シフトより高磁場になり、また紙面手前側のプロトンについては逆のことが言える。よって、[2] で求めた $\Delta\delta$ 値より (*R*)-MTPA エステルは Figure I-2 のような相対配置をとっているものと考えられる。この結果、得られたシクロブタノンの絶対配置は *S* であると推定した。

実際の (+)-equilenin の合成は次のように行った (Scheme I-10)。即ち、前記のシクロブロピリデン誘導体 **I-13** に対し サレンマンガン触媒 **I-24** を用い、光学活性シクロブタノン **I-14** へと変換後、イソプロペニル基を導入してシクロブタノール **I-15** を得た³²⁾。続いて本成績体に対し、パラジウムを用いた分子内連続的環拡大挿入反応を行った。即ち前節で見出したトランス型の成績体が選択的に生成する条件である HMPA-THF 混合溶媒中 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ を作用させると、ナフトヒドリندان **I-16** と **I-27** が 73:27 の選択性で計 60% の収率で得られてきた。次に本成績体の混合物を Lemieux-Johnson 酸化に付した後、異性体を分離することでトランスジケトン **I-28** を得た。続いて白金-パラジウム混合触媒を用いて接触還元を行うことでベンジル位のケトンを選択的に還元することで³³⁾、(+)-equilenin methyl ether (**I-29**) へと導いた後、再結晶を繰り返し行うことで光学的に純粋な **I-29** を得ることができた。本化合物は既に (+)-equilenin (**I-17**) への変換が報告されており²⁸⁾、¹H-NMR 及び IR スペクトルデータが文献記載値と一致し、更に

比旋光度もほぼ一致した $[[\alpha]_D^{23} +78.7^\circ$ (dioxane), lit. $[\alpha]_D^{29} +81.9^\circ$ (dioxane)], よってここに (+)-equilenin (**I-17**) の不斉合成を行うことが出来た.



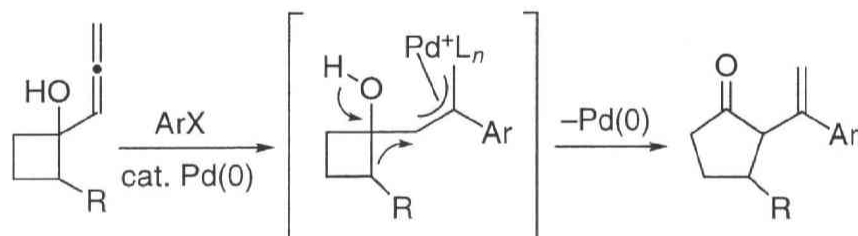
Scheme I-10

以上のように著者はシクロプロピリデン誘導体の不斉エポキシ化－環拡大反応による光学活性シクロブタノンの新規合成法の開発に成功し、更に本反応とパラジウム錯体を用いた分子内連続的環拡大－挿入反応という二種の連続的環拡大反応を用いて (+)-equilenin (**I-17**) の触媒的不斉合成を達成した.

第二章 ゼロ価のパラジウム触媒を用いたアレニルシクロブタノールの連続反応の開発

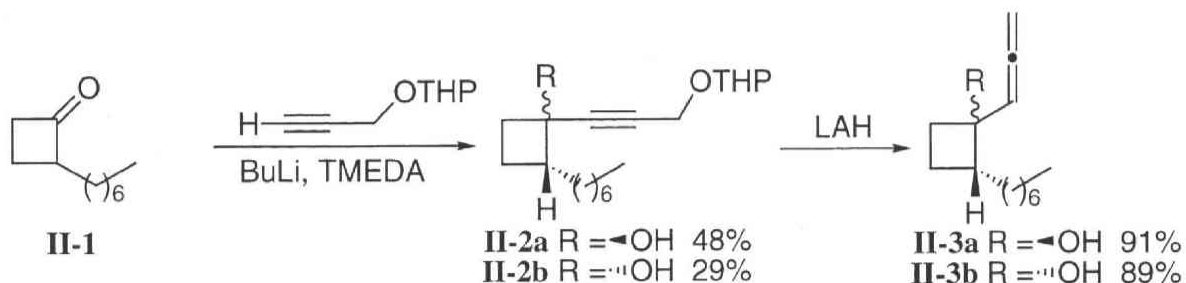
第一節 アリール置換シクロペンタノンの合成¹⁴⁾

著者は四員環化合物の連続反応の新たな展開として、ゼロ価のパラジウム触媒を用いた連続的環拡大反応を計画した。即ち総論で述べたように、アレンがアリールパラジウム種と反応して π -アリールパラジウム錯体を形成することに注目し、ゼロ価のパラジウム触媒によるアレニルシクロブタノールとアリールハライドの連続的挿入-環拡大反応を考案した (Scheme II-1)。以下本連続反応の開発を行うべく研究に着手した。



Scheme II-1

本反応に用いる基質の合成は次のようにして行なった (Scheme II-2)。まず文献既知のシクロブタノン **II-1**³⁴⁾ に対し、プロパルギル THP エーテルを付加させ、アセチレニルアルコール **II-2a** 及び **II-2b** を得た。続いてそれぞれに LAH を作用させ³⁵⁾、アレニルシクロブタノール **II-3a** とそのジアステレオマー **II-3b** を合成した。尚、両ジアステレオマーの立体化学は、**II-3b** に於いてシクロブタン環のメチン水素とアレニル基上の水素との間に NOE が観測されたことにより決定した (Figure II-1)²⁴⁾。



Scheme II-2

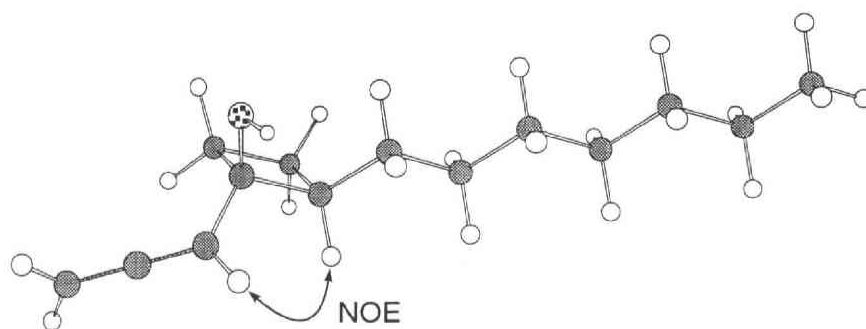
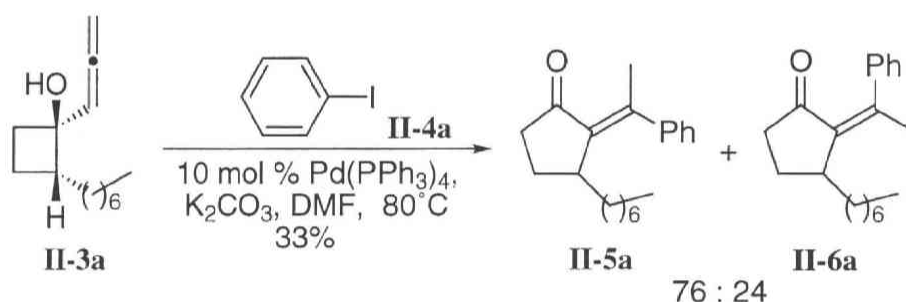


Figure II-1. NOE correlation of **II-3b**

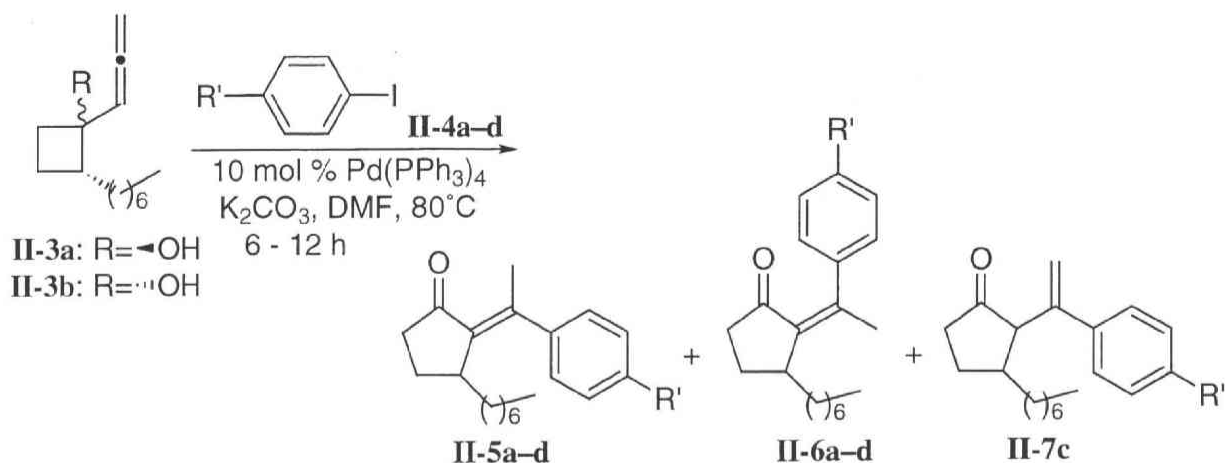
以上のようにして合成した基質を用い、連続反応の検討を行なった (Scheme II-3). 即ち、アレニルシクロブタノール **II-3a** に対し、DMF 溶媒中 10 mol % の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ と塩基として K_2CO_3 の存在下、ヨードベンゼンを 80°C にて作用させたところ、予期した反応は進行し、更に異性化したアリール置換シクロペンタノン **II-5a** 及び **II-6a** が 76:24 の生成比で計 33% の収率で得られてきた. 尚、得られた **II-5a** 及び **II-6a** の相対配置は、成績体のオレフィン上のメチル基の化学シフト (**II-5a**: 2.47 ppm, **II-6a**: 2.11 ppm) から決定した.



Scheme II-3

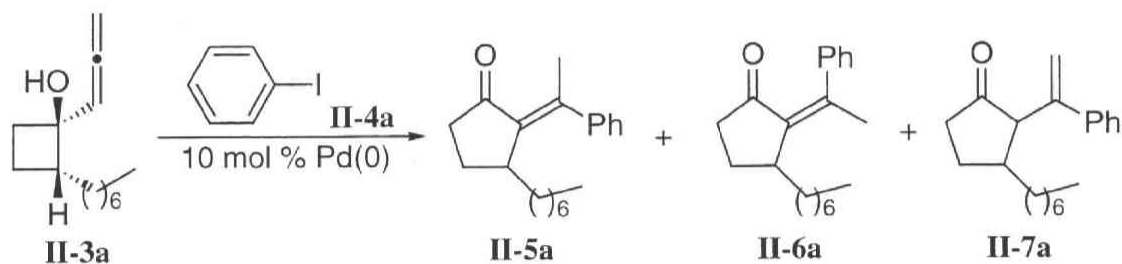
次に本反応の一般性を見る目的で、アレニルシクロブタノール **II-3a** 及び **II-3b** に対しパラ位に置換基を持つ各種アリールハライドを作用させた (Table II-1). その結果、**II-3a** に対してヨードベンゼンを作用させた場合収率は 33% であったのに対し、ヨードニトロベンゼンでは 20%, ヨードトルエンでは 79% とその収率に大きな差が見られ、ベンゼン環上に電子供与性の置換基が存在する場合には収率が向上することが示唆された. 同様に、フェニルトリフレート、1-ヨードナフタレンを作用させた場合も、それぞれ 27%, 75% の収率で生成物が得られてきたが、ヨードフェノールを用いた場合にはほとんど生成物は得られなかった. これらの反応で得られた **II-5**, **II-6**, **II-7** の生成比を比較してみた場合、いずれも *E* 体 **II-5** が主に得られ、また基質 **II-3a** とそのジアステレオマー **II-3b** との間に反応性の差はあまり見られなかった.

Table II-1. Pd(0)-Catalyzed Intermolecular Ring Expansion Reaction of Allenylcyclobutanols with Various Aryliodides



entry	substrate	R'	II-5 : II-6 : II-7	yield (%)
1	II-3a	II-4a: H	76 : 24 : 0	33
2	II-3a	II-4b: NO ₂	67 : 33 : 0	20
3	II-3a	II-4c: Me	71 : 0 : 29	79
4	II-3a	II-4d: 1-iodonaphthalene	78 : 22 : 0	75
5	II-3b	II-4a: H	82 : 18 : 0	34
6	II-3b	II-4b: NO ₂	66 : 34 : 0	21
7	II-3b	II-4c: Me	100 : 0 : 0	67
8	II-3b	II-4d: 1-iodonaphthalene	73 : 27 : 0	52

Table II-2. Solvent and Ligand Effect for Cascade Reaction



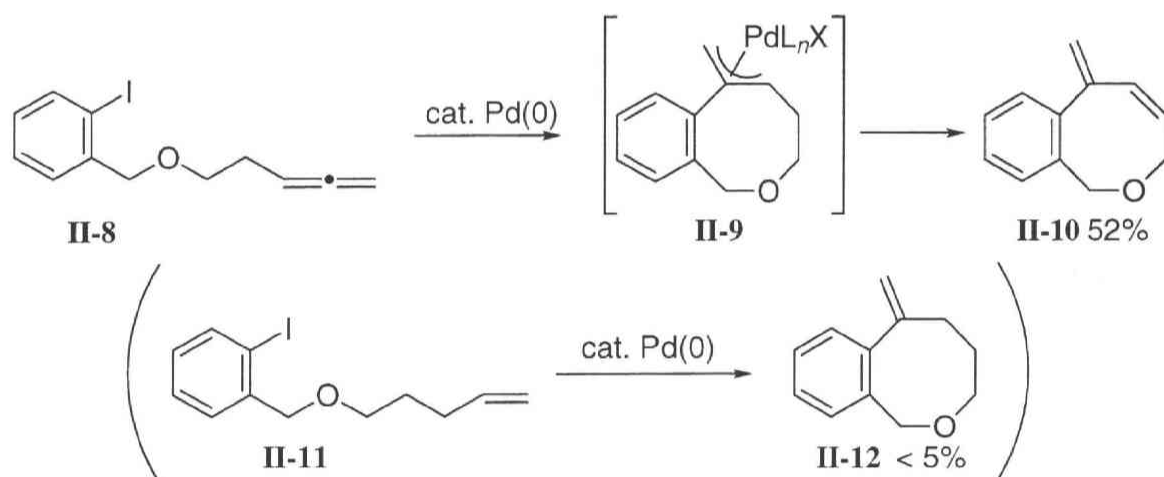
entry	reagents	solvent	temp.	time (h)	yield (%)	II-5a : II-6a : II-7a
1	Pd(PPh ₃) ₄ , K ₂ CO ₃	DMF	80°C	12	33	76 : 24 : 0
2	Pd(PPh ₃) ₄ , K ₂ CO ₃	THF	reflux	20	76	52 : 0 : 48
3	Pd(PPh ₃) ₄ , K ₂ CO ₃	toluene	80°C	80	59	38 : 0 : 62
4	Pd ₂ (dba) ₃ , K ₂ CO ₃ , dppe	THF	reflux	105	61	II-7a only
5	Pd(OAc) ₂ , K ₂ CO ₃ , dppe	THF	reflux	20	54	55 : 0 : 45

次に基質 **II-3a** とヨードベンゼンの反応を条件について検討を行なった (Table II-2). その結果溶媒については THF あるいは toluene を用いた場合において収率は良好で、最高 76%まで向上した (entries 2 and 3). また THF 溶媒中 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ や $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ に dppe のような二座配位子を用いた場合においても、それぞれ反応は進行し 61 %あるいは 54 %の収率で生成物が得られた (entries 4 and 5).

以上のように著者は、ゼロ価のパラジウム触媒を用いたアレニルシクロブタノールの連続的挿入-環拡大の開発に成功した.

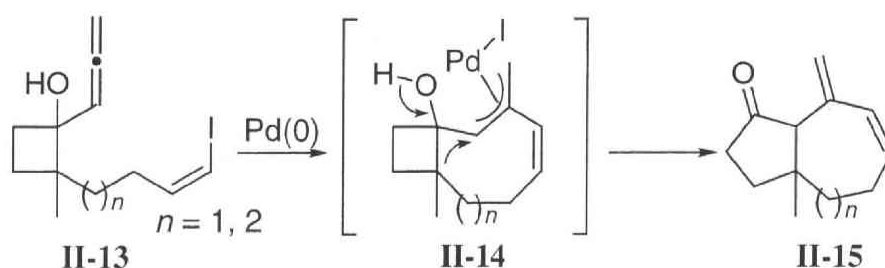
第二節 ビシクロ[5.3.0]-及び[6.3.0]骨格の構築¹⁴⁾

五員環と七あるいは八員環が縮合する多環式化合物は自然界に数多く存在し、優れた薬理活性を示すものもいくつか知られていることから、その合成研究はこれまで盛んに行われてきた³⁶⁾。パラジウム錯体を用いる反応においても分子内 Heck 反応による中員環の構築がこれまで試みられているが、一般に本反応を用いた中員環の合成は困難であるとされている。しかしながら近年根岸らは、ハロアレン **II-8** に対し分子内 Heck 反応を行なうと π -アリルパラジウム中間体 **II-9** を経て環化反応が進行し、八員環 **II-10** が効率的に構築できることを見いだしている³⁷⁾ (Scheme II-4)。尚、本反応をハロアルケン **II-11** に対し行なった場合には環化体 **II-12** はほとんど得られていないことから、アレンを用いる分子内 Heck 反応は中員環合成に有効であると考えられる^{37b)}。



Scheme II-4

以上の知見を基に著者は、前節にて開発したアレニルシクロブタノールの連続的挿入-環拡大反応を分子内反応に適用することで中員環化合物を合成することを考案した。即ち、分子内にヨウ化ビニル側鎖を有するアレニルシクロブタノール誘導体 **II-13** に対し、ゼロ価のパラジウム触媒を作用させると分子内にて連続的に挿入-環拡大反応が進行し、七及び八員環を含むビシクロ[5.3.0]デカン及びビシクロ[6.3.0]ウンデカン骨格 **II-15** が一挙に構築できると考えた (Scheme II-5)。

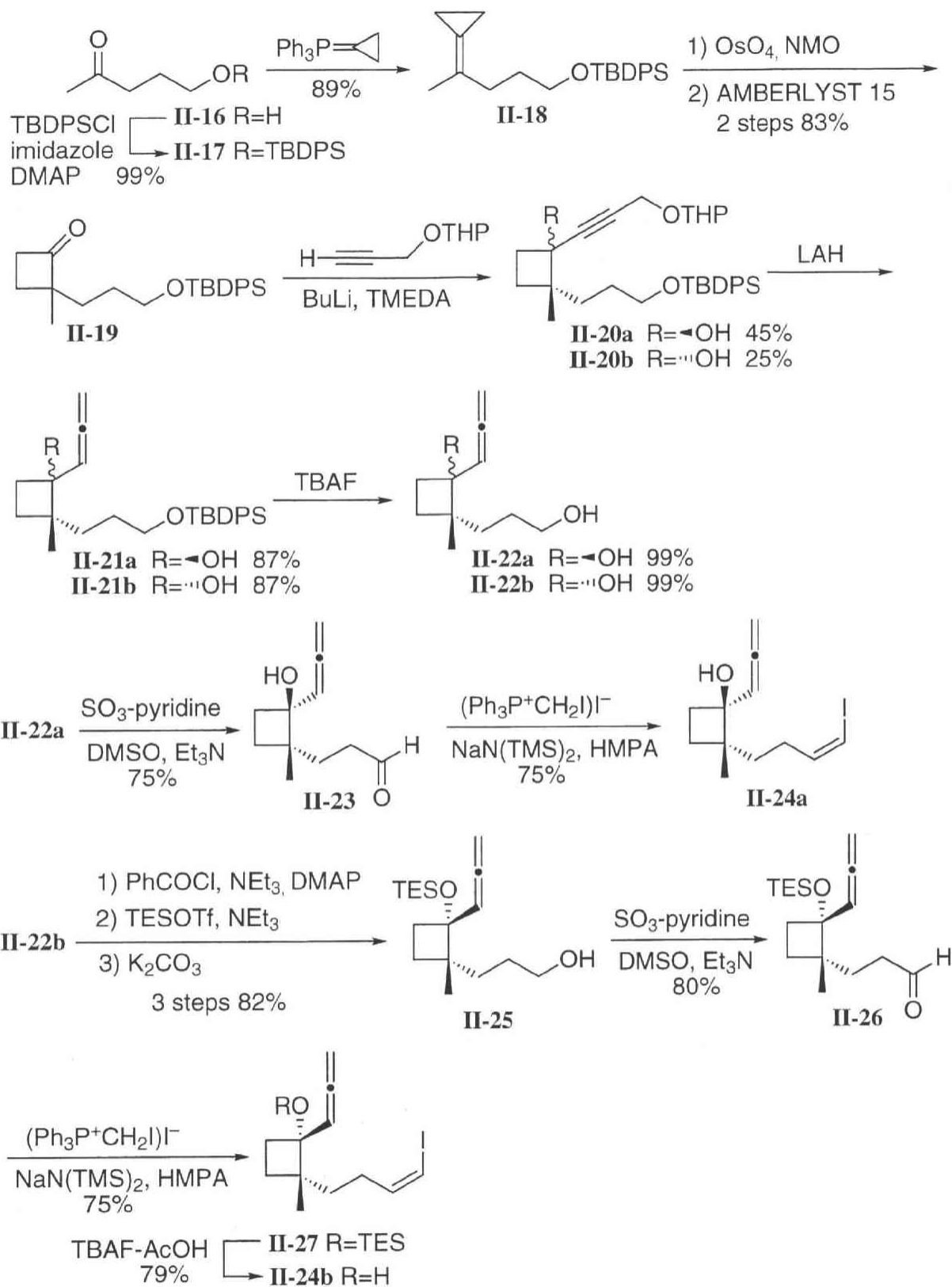


Scheme II-5

ビスクロ[5.3.0]デカン骨格構築の基質は以下のようにして合成した (Scheme II-6). 即ち, 5-ヒドロキシ-2-ペンタノン **II-16** を TBDPS 化した後, 得られたシリルエーテル **II-17** を Wittig 反応に付し, シクロプロピリデン誘導体 **II-18** を得た. 続いてオスミウム酸化を行いジオールとした後, AMBERLYST 15 で処理すると環拡大反応が進行し, シクロブタノン **II-19** が生成した. 次に本成積体に対し, プロパルギルアルコールの THP エーテルを付加させて, アセチレニルシクロブタノール **II-20a** 及び **II-20b** を得た. 続いてそれぞれに対して LAH を作用させ³⁵⁾, アレニルシクロブタノール **II-21a**, **II-21b** とした後, TBAF による脱 TBDPS 化を行ってジオール **II-22a** 及び **II-22b** へと導いた. 尚, 得られたジアステレオマーの立体化学は, **II-21b** においてアレン上の水素と四員環上のメチル基との間に NOE が観測されたことにより決定した (Figure II-2)²⁴⁾.

続いて **II-22a** を $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ 酸化によりアルデヒド **II-23** とした後, Wittig 反応を行い基質である Z 型のヨードアルケン **II-24a** へと選択的に変換した. 一方, **II-22b** に対しては, 続く酸化によるヘミアセタール形成を防ぐ目的で, 第三級アルコールを TES 基で保護したシリルエーテル **II-25** へと三工程で変換を行った. 続いて上記と同様に $\text{SO}_3 \cdot \text{Py}$ 酸化, Wittig 反応を行い Z 型のヨードアルケン **II-27** とした後, TES 基の脱保護を行って **II-24a** のジアステレオマーである **II-24b** を合成した.

またビスクロ[6.3.0]ウンデカン骨格構築の基質は以下のようにして製した (Scheme II-7). アルデヒド **II-23** に対し, Wittig 反応を行いメトキシメチレン基を導入して **II-28** とした後, 加水分解を行い側鎖が 1 炭素増炭されたアルデヒド **II-29a** とした. 続いて前述と同様に Wittig 反応を行い鍵反応の基質 **II-30a** へと導いた. 一方 **II-26** に対しても, 同様な変換を行い **II-30a** のジアステレオマー **II-30b** を得た. 尚, アルデヒド **II-29b** においてはヘミアセタール形成は認められなかった.



Scheme II-6

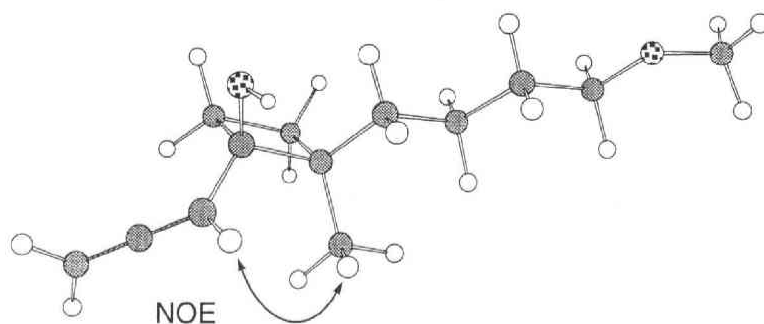
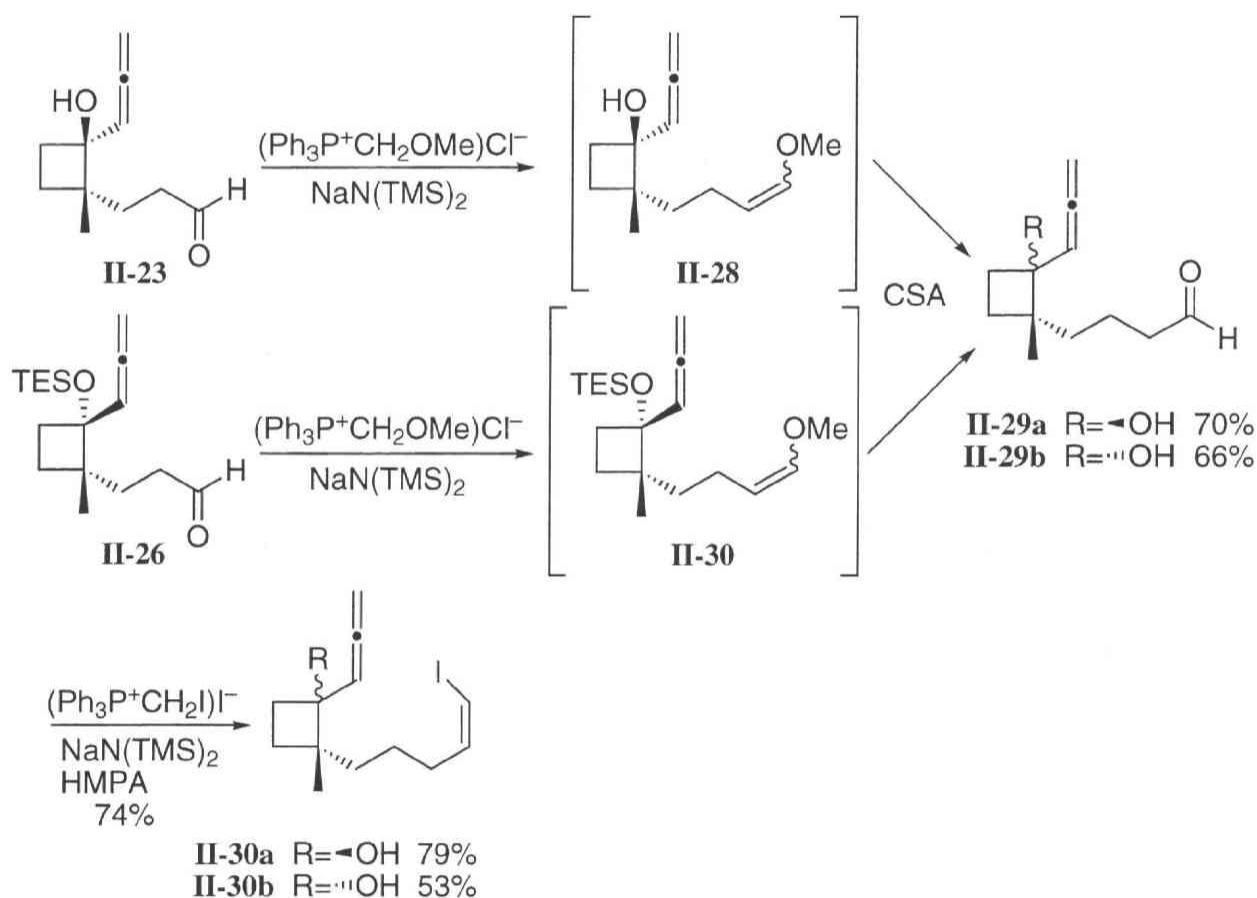


Figure II-2. NOE correlation of II-21b

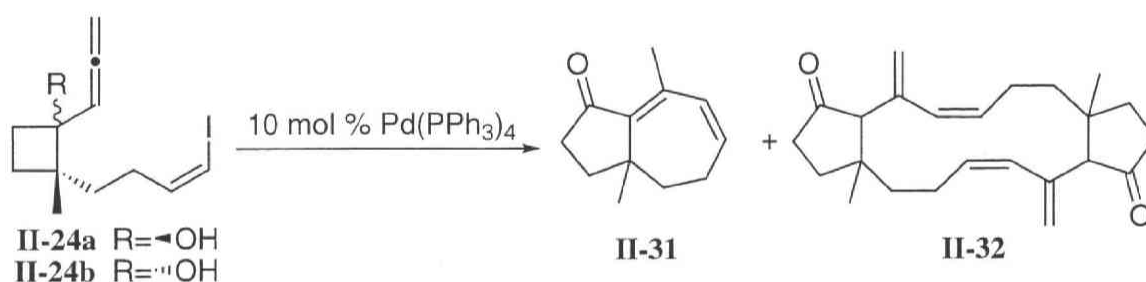


Scheme II-7

以上のようにして合成した基質を用いて分子内連続的挿入—環拡大反応の検討を行なった (Table II-3). はじめに七員環の構築を試みるべく, 基質 **II-24a** に対し連続反応を検討した. 即ち, DMF 溶媒中 10 mol % の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を炭酸カリウムの存在下作用させるところ, 反応は進行し目的とする閉環体 **II-31** が得られてきた (entry 1). しかしながら同時に二量体 **II-32** が主成績体として得られ, 収率も計37%と低いものであった. このため選択性及び収率を改善すべく条件検討を行なった. その結果用いる塩基を炭酸銀³⁸⁾に

変えた場合において **II-31** を単一の成績体として得ることができ (entry 2), 更に溶媒の検討を行なった結果, トルエン溶媒中でその収率は63%まで向上した (entry 4). また室温にて反応を行うと二量体 **II-32** が選択的に生成し, 反応温度により異なる成績体が生成するという極めて興味深い知見が得られた (entry 5). 一方, 基質にジアステレオマーである **II-24b** を用いて反応を試みた場合においても, 同様に高い収率で **II-31** が得られることが明らかとなった (entry 6).

Table II-3. Intramolecular Cascade Reactions to Construct Bicyclo[5.3.0]decane



entry	substrate	base	solvent	temp (°C)	time (h)	yield (%)	product
1	II-24a	K ₂ CO ₃	DMF	80	0.3	37	II-31:II-32=18:82
2	II-24a	Ag ₂ CO ₃	DMF	80	0.3	26	II-31 only
3	II-24a	Ag ₂ CO ₃	THF	reflux	13	17	II-31 only
4	II-24a	Ag ₂ CO ₃	toluene	80	16	63	II-31 only
5	II-24a	Ag ₂ CO ₃	toluene	rt	16	80	II-32 only
6	II-24b	Ag ₂ CO ₃	toluene	80	16	67	II-31 only

このように, 銀塩の存在が収率及び単量体と二量体の選択性に多大な影響を及ぼす結果が得られたことについては, 現在のところ以下のように考察している (Scheme II-8). 則ち, 銀塩を用いない場合はパラジウムは配位的に飽和な18電子の中間体 **II-34** を経て反応が進行していると考えられる. 一方銀塩を用いた場合は, パラジウムに配位しているヨウ素を銀イオンが引き抜くことにより配位的に不飽和な16電子の中間体 **II-35** が生成し^{38d)}, 活性な中間体を経て反応が進行することで, 高い収率及び選択性で成績体得られてきたものと推察される.

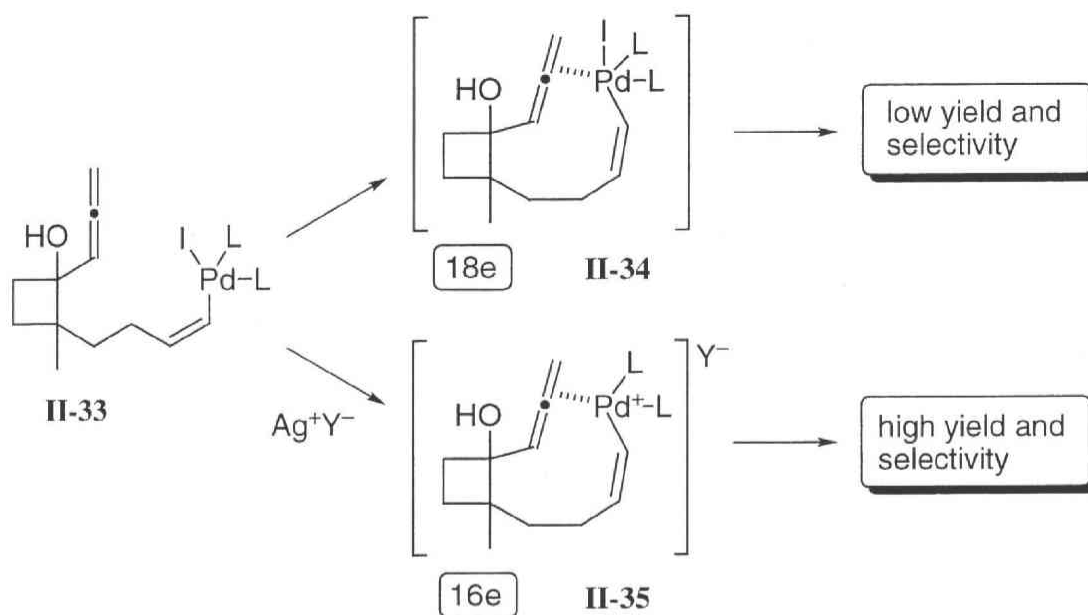


Table II-4. Intramolecular Cascade Reactions to Construct Bicyclo[6.3.0]undecanes

entry	substrate	reagent	temp (°C)	yield (%)	ratio		
					II-36(a or b)	II-37	II-38
1	II-29a	Pd(PPh ₃) ₄	80	26	46(a)	23	31
2	II-29a	Pd(PPh ₃) ₄	reflux	53	0	62	38
3	II-29a	Pd(PPh ₃) ₄ , 4Å MS	80	60	63(a) 8(b)	25	4
4	II-29a	Pd(OAc) ₂ , dppe, 4Å MS	80	81	22(a) 23(b)	48	7
5	II-29b	Pd(PPh ₃) ₄	80	24	100	0	0
6	II-29b	Pd(PPh ₃) ₄	reflux	34	0	100	0

次にビシクロ[6.3.0]ウンデカンの合成を検討した (Table II-4)。はじめに基質 **II-29a** に対し、トルエン溶媒中 10 mol % の Pd(PPh₃)₄ を炭酸銀の存在下に作用させたところ、26%と低収率ながらも閉環体 **II-36a**、**II-37** 及び **II-38** が 46 : 23 : 31 の比で得られてき

た (entry 1). 続いて条件検討を行った結果, 還流条件下においてその収率は53%となり (entry 2), また反応系内に 4Å MS³⁹⁾ を加えた場合においてはその収率は60%まで向上した (entry 3). このため 4Å MS 存在下, 配位子について更に検討を行なったところ, dppe を用いた場合に成績体の立体選択性は見られなくなるものの, 81%という極めて高い収率で閉環体が生成することが明らかとなった (entry 4). また基質にジアステレオマー **II-29b** を用いた場合においても, 収率は低いながらも閉環体 **II-36b** もしくは **II-37** が得られた (entries 5-6).

尚, **II-36a** 及び **II-36b** の縮合環の立体化学は **II-36a** においてメチル基とメチレン水素との間に, また **II-36b** においてはメチル基と angular 位のメチン水素との間に NOE が観測されたことによりそれぞれトランス型, シス型の縮合であると決定した (Figure II-3)²⁴⁾.

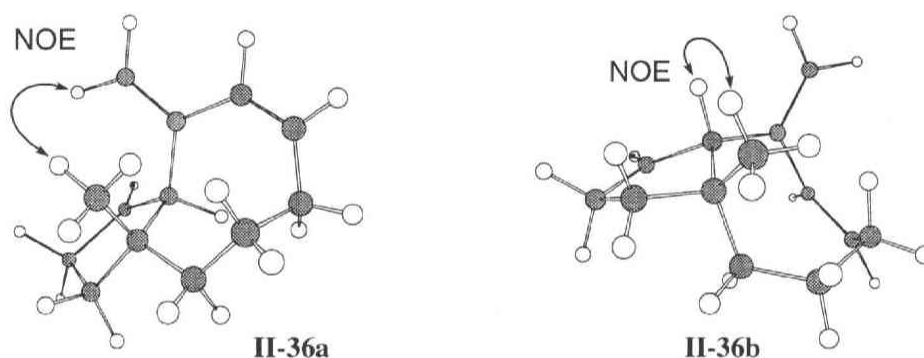


Figure II-3. NOE correlations of **II-36a** and **II-36b**

以上のように, 著者はゼロ価のパラジウム触媒を用いた分子内連続的環拡大-挿入反応の開発に成功し, 七及び八員環を含む双環性化合物の新規構築法を確立できた. 本法は confertin (**II-39**)⁴⁰⁾, precapnelladiene (**II-40**)⁴¹⁾ 等自然界に数多く存在する生理活性天然物の合成に有用な合成法であり, 今後様々な天然物合成への応用が期待される (Figure II-4).

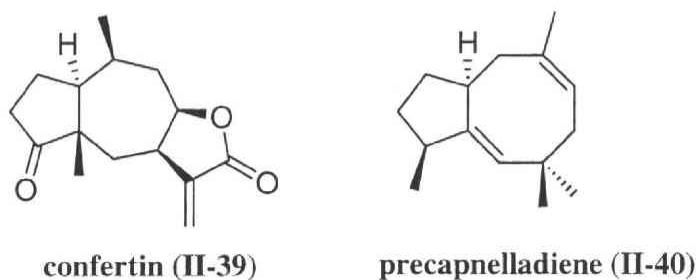
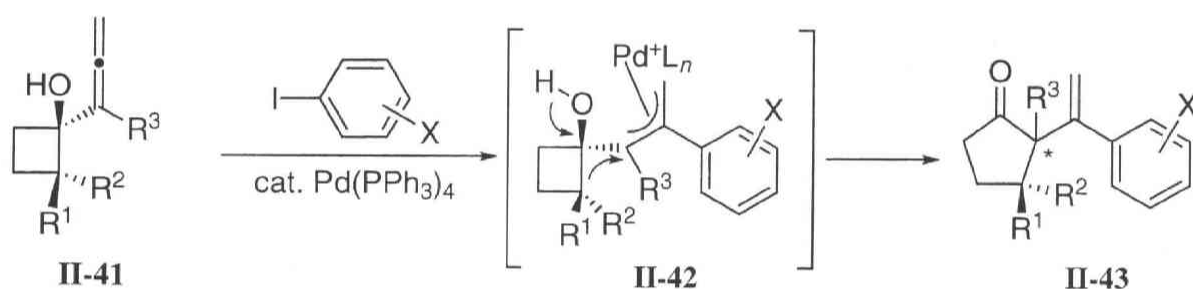


Figure II-4

第三節 第四級不斉中心を有するシクロペンタノン誘導体の立体特異的合成¹⁵⁾

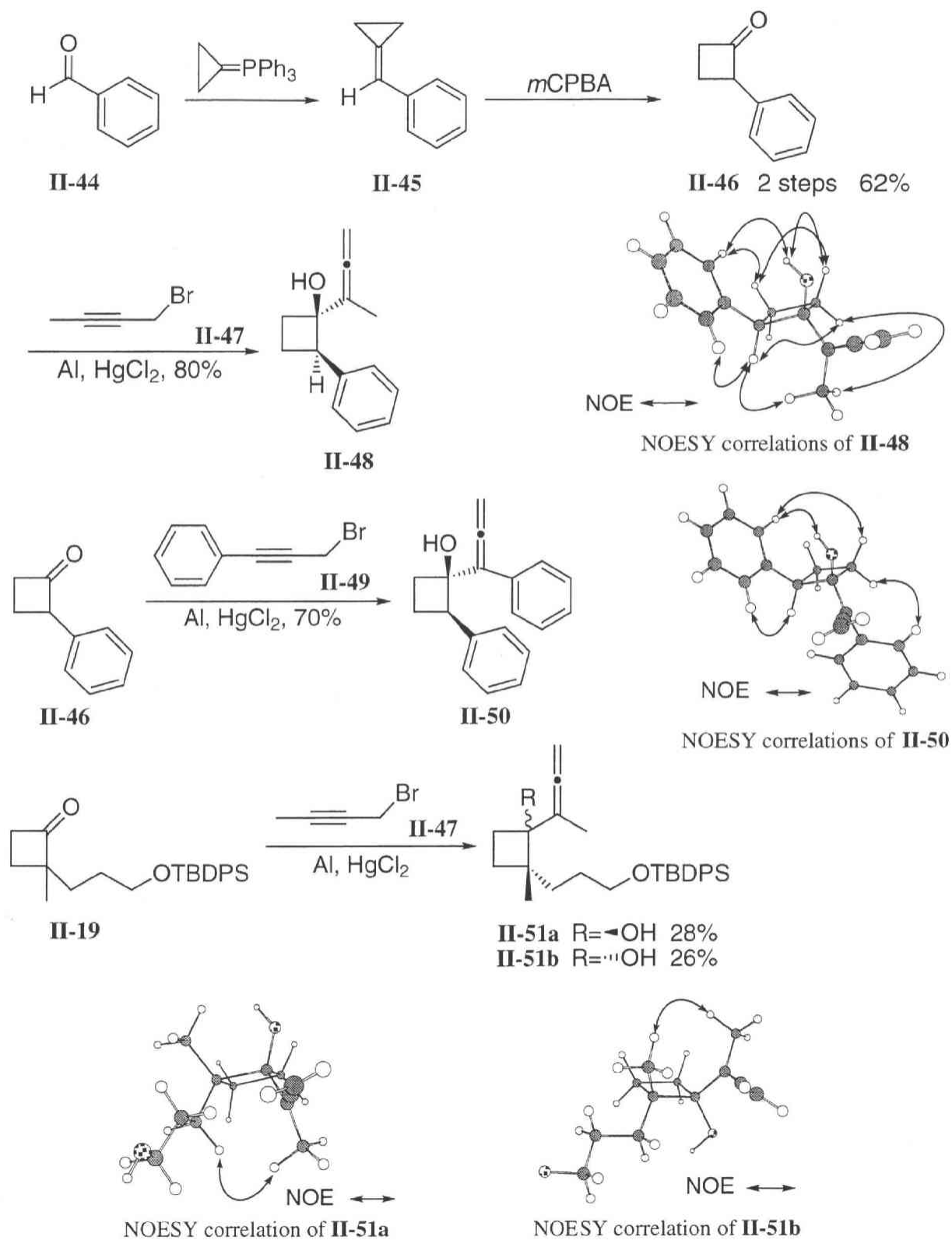
自然界に存在する生理活性物質には第四級の不斉中心を有する化合物が数多く存在しており，その立体選択的もしくはエナンチオ選択的合成法の開発は有機合成化学において非常に重要かつ意義のあることである．そこで著者は第一節にて開発したアレニルシクロブタノールの連続的環拡大反応の新たな展開として，本反応による第四級不斉中心を持つシクロペンタノン誘導体の立体選択的合成法の開拓を試みることにした．即ち，アレンの付け根に置換基が存在するアレニルシクロブタノール **II-41** を基質として用いれば⁴²⁾， π -アリルパラジウム中間体 **II-42** を経て環拡大反応が進行して，第四級の不斉中心を持つシクロペンタノン **II-43** が得られるものと考えた．また生成する成績体の立体化学は，用いる基質の立体化学及び反応条件を選択することにより制御できるものと推測した (Scheme II-9)．



Scheme II-9

本連続反応で用いる基質は次のようにして合成した (Scheme II-10)．まず，ベンズアルデヒド **II-44** に対し Wittig 反応を行いシクロプロピリデン誘導体 **II-45** へと導いた後，*m*CPBA を作用させることでエポキシ化，続く三員環の環拡大反応が連続的に進行し，シクロブタノン **II-46**³⁴⁾ を得た．本成績体に対し，プロパルギルブロマイド **II-47** とアルミニウムを用いた Grignard 型の付加反応を行い⁴³⁾，アレニル基の付け根にメチル基が導入されたアレニルシクロブタノール **II-48** を単一の成績体として得た．また **II-46** に対してフェニル基が導入されたプロパルギルブロマイド **II-49** を用いた付加反応を行うことで，アレン上にフェニル基が導入されたアレニルシクロブタノール **II-50** を合成した．同様にシクロブタノン **II-19** に対して **II-47** の付加反応を行い，アレニルシク

ロブタノール **II-51a** とそのジアステレオマー **II-51b** を合成した。尚、合成した基質 **II-48**, **II-50**, **II-51a**, **II-51b** の立体化学は NOESY スペクトルを測定することにより決定した²⁴⁾。



Scheme II-10

Table II-5. Cascade Ring Expansion of Allenylcyclobutanol **II-48** with Aryliodides **II-52a-e**

$\text{II-48} + \text{I-C}_6\text{H}_4\text{-R (II-52a-e)} \xrightarrow[5 \text{ mol \% Pd(0), Ag}_2\text{CO}_3, \text{toluene}]{}$
 $\text{II-53a-e} + \text{II-54a-e}$

entry	catalyst	Arl	temp (°C)	time (h)	product	
					II-53:II-54	yield (%)
1	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ dppe	II-52a: R = H	60	20	60:40 ^a	80
2	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ dppe	II-52a: R = H	80	4	88:12 ^a	70
3	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ dppe	II-52a: R = H	reflux	3	97: 3 ^a	57
4	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ dppp	II-52a: R = H	80	2	89:11 ^a	31
5	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ dppb	II-52a: R = H	80	1	II-53a only	66
6	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ dppf	II-52a: R = H	80	24	72:28 ^a	55
7	Pd ₂ (dba) ₃ ·CHCl ₃ P(<i>o</i> -tolyl) ₃	II-52a: R = H	80	1.5	89:11 ^a	78
8	Pd(PPh ₃) ₄	II-52a: R = H	80	3	II-53a only	80
9	Pd(PPh ₃) ₄	II-52b: R = OMe	80	1.5	II-53b only	72
10	Pd(PPh ₃) ₄	II-52c: R = Me	80	1	94: 6 ^a	89
11	Pd(PPh ₃) ₄	II-52d: R = NO ₂	80	1.5	II-53d only	66
12	Pd(PPh ₃) ₄	II-52e: R = 1-iodo- naphthalene	80	3	84:16 ^a	79

^aThe isomer ratio was determined by ¹H-NMR integration of olefinic methylene signals (δ 4.87 and 5.01 for **II-53a**, δ 5.22 and 5.34 for **II-54a**, δ 4.82 and 5.00 for **II-53c**, δ 5.18 and 5.32 for **II-54c**, δ 5.11 and 5.27 for **II-53e**, δ 4.99 and 5.06 for **II-54e**) of the products.

以上のように合成した基質を用いて連続的環拡大反応の検討を行った (Table II-5)。即ちアレニルシクロブタノール **II-48** とヨードベンゼン **II-52a** に対し、炭酸銀の存在下 Pd₂(dba)₃·CHCl₃ と dppe をトルエン溶媒中 60 °C にて作用させたところ、予期した反応は進行し、シス及びトランスの立体配置を持つシクロペンタノン **II-53a** 及び **II-54a** が、

60 : 40 の比で得られた (entry 1). 更に反応温度を変えて検討を行った結果, 反応温度 80℃ においては成績体 **II-53a**, **II-53b** の比は 88 : 12, 還流条件下ではその比は 97 : 3 と反応温度の上昇と共に **II-53a** が選択的に得られることが明らかとなった (entries 2 and 3).

続いて反応温度 80℃ にて様々なリガンドを用いて本反応の検討を行った (entries 4–8). その結果, いずれのリガンドを用いた際にも目的とする反応は進行し, シス型のシクロペンタノン **II-53a** が選択的に得られてきた. とりわけリガンドとして dppb を用いた際には, **II-53a** が単一の成績体として生成し (entry 5), また $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を用いた場合には同様の選択性でかつ 80% の高収率で **II-53a** を得ることができた (entry 8).

次に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 存在下様々な置換基を有するヨウ化アリールを用い, その反応性の相違を検討した (entries 9–12). その結果, いずれのヨウ化アリールを用いた場合においても良好な収率かつ高い立体選択性で成績体 **II-53** が得られた. とりわけ *p*-メトキシオードベンゼンを用いた場合には短時間で反応は終了し, 収率よく **II-53b** を単一の成績体として得ることができた (entry 9). 尚, 得られた成績体の立体化学は, **II-53b**, **II-53e** においては Figure II-5²⁴⁾ に示すような NOE が観測されたことにより決定した. また **II-53a**, **II-53c**, **II-53d** に関しては **II-53b** との $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの類似性からいずれもシスの立体化学を有するものと支持された.

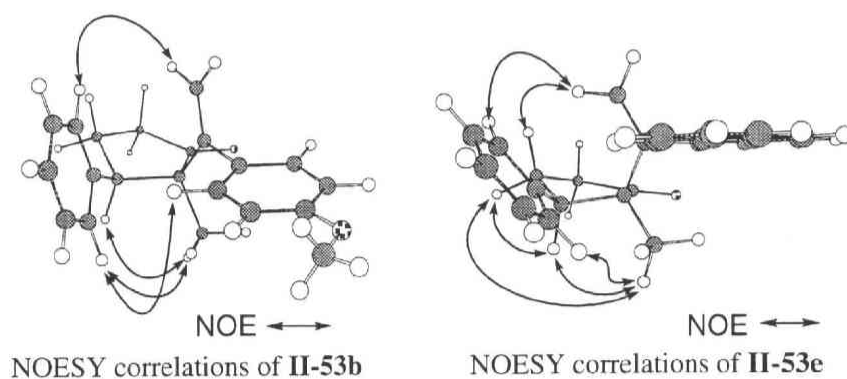
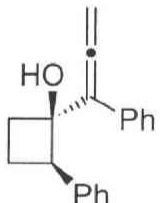
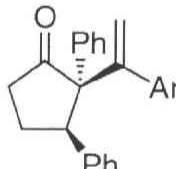
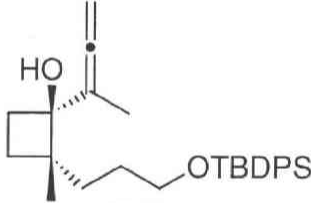
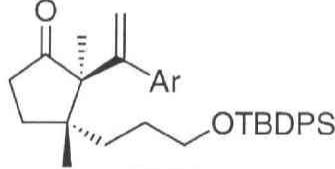
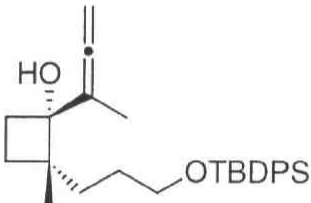
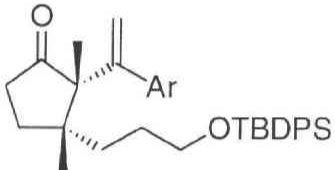


Figure II-5

次にアレニルシクロブタノール **II-50**, **II-51a**, **II-51b** を用いる環拡大反応を試みた (Table II-6). 即ち, アレニルシクロブタノールと *p*-メトキシオードベンゼンに対し, それぞれ炭酸銀の存在下, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ をトルエン溶媒中 80℃ にて作用させた. その結果, アレン上にフェニル基を有する基質 **II-50** からは 20% と低収率ながらも目的とする成

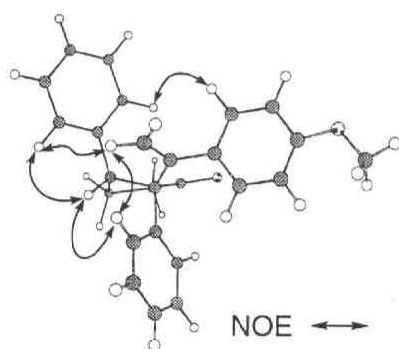
績体 **II-55** が単一の成績体として得られた (entry 1). また, 互いにジアステレオマーの関係にあるアレニルシクロブタノール **II-51a** と **II-51b** を用いた場合, 生成物 **II-56a** とそのジアステレオマーである **II-56b** がそれぞれ 81%, 79% の収率で, いずれも単一の成績体として得られた (entries 2 and 3). この結果から, 本反応は立体特異的な環拡大反応であることが明らかとなった.

Table II-6. Cascade Reactions of Various Substituted Allenylcyclobutanols^a

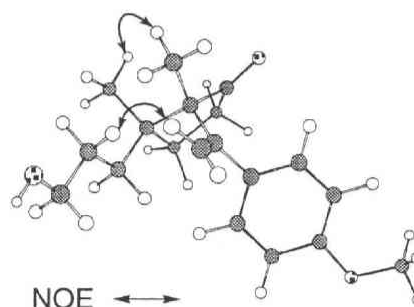
entry	substrate	time (h)	product	yield (%)
1	 II-50	3	 II-55	20
2	 II-51a	18	 II-56a	81
3	 II-51b	23	 II-56b	79

Ar = *p*-methoxyphenyl

^aAll the reactions were carried out using substrate, 4-iodoanisole, 5 mol % Pd(PPh₃)₄ and Ag₂CO₃ in toluene at 80 °C.



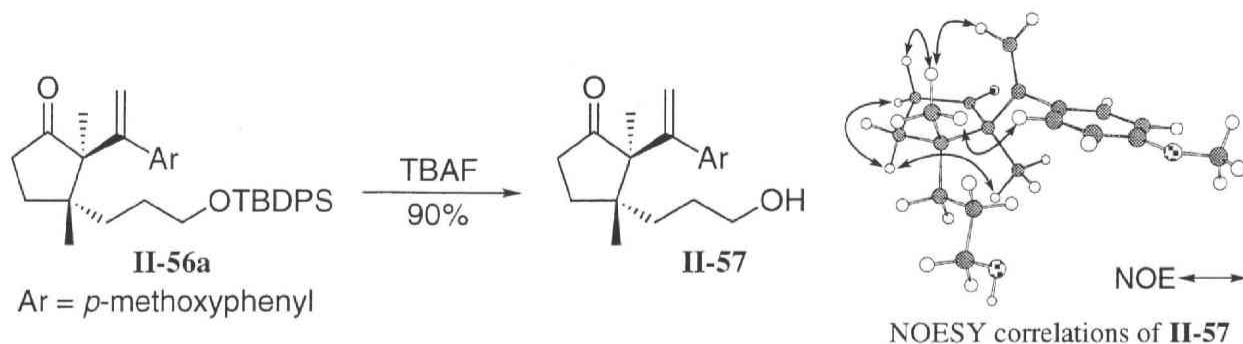
NOESY correlations of **II-55**



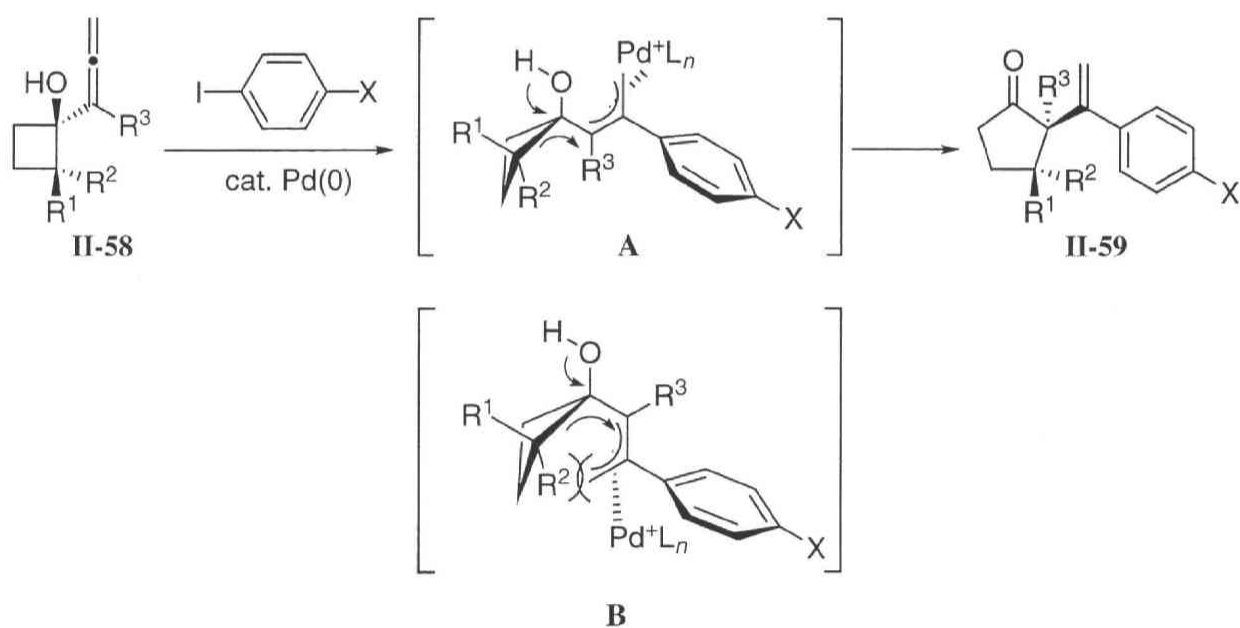
NOESY correlations of **II-56b**

Figure II-6

尚, **II-55**, **II-56b** の立体化学は Figure II-6²⁴⁾ に示すような NOE が確認されたことによって決定し, また **II-56a** の立体化学に関しては脱シリル化により得た **II-57** について NOESY スペクトルを測定することにより決定した (Scheme II-11)²⁴⁾.



Scheme II-11



Scheme II-12

上記の立体選択的な環拡大反応における選択性発現の機構に関して, 現在のところ次のように考察している. 本反応における立体選択性は, 環拡大の段階における π -アリルパラジウム中間体のコンフォメーションによって決定されるものと推定され, その遷移状態として **TS A**, **B** の二つが考えられる (Scheme II-12). このうち **TS B** ではシクロブタン環と π -アリル部位との間に立体反発が生じることが考えられることから, より熱力学的に安定であると予想される **TS A** を経て反応は進行し, 結果的にシス型の成績

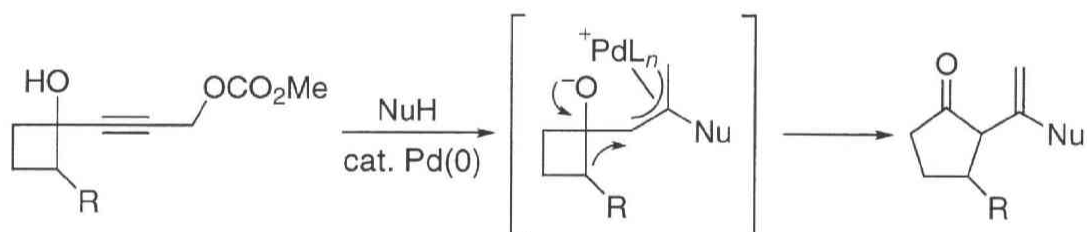
体 **II-59** が得られてきたものと考えられる.

以上のように著者は, 置換基を有するアレニルシクロブタノールを用いた連続的環拡大反応により第四級の不斉中心を有するシクロペンタノンが立体特異的に生成することを見出した.

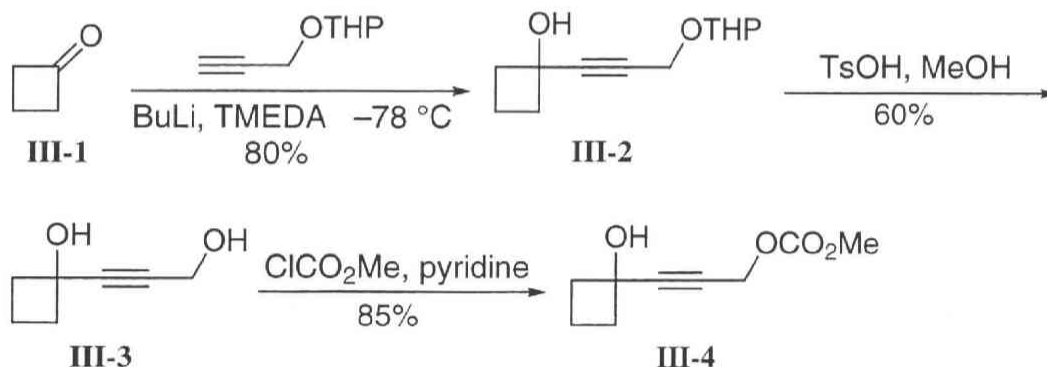
第三章 ゼロ価のパラジウム触媒を用いる炭酸プロパルギル化合物の連続反応の開発

第一節 炭酸プロパルギル部を有するシクロブタノール誘導体の連続的環拡大反応¹⁷⁾

著者は π -アリルパラジウム錯体を経る四員環化合物の連続的環拡大反応として、新たに炭酸プロパルギル化合物を用いた反応を考案した。即ち総論で述べたように、炭酸プロパルギル化合物が求核剤と反応して π -アリルパラジウム錯体を形成することに着目し、ゼロ価のパラジウム触媒を用いる炭酸プロパルギル部を有するシクロブタノールと求核剤の連続的求核付加-環拡大反応を計画した (Scheme III-1)。以下本連続反応の検討を行うべく研究に着手した。



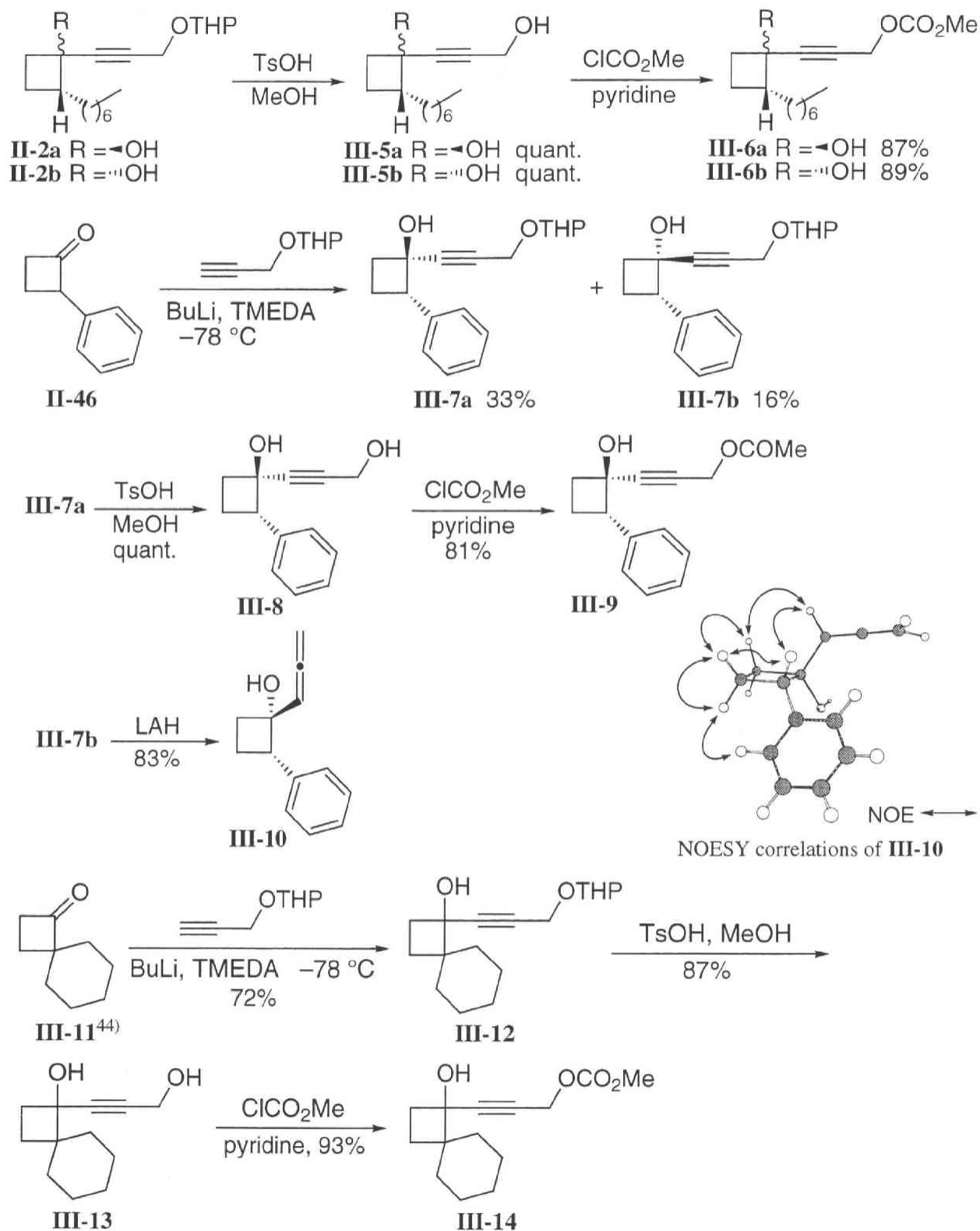
Scheme III-1



Scheme III-2

本反応の基質合成は以下のようにして行った (Scheme III-2)。即ちシクロブタノン **III-1** に対しプロパルギル THP エーテルを付加させ、アセチレニルアルコール **III-2** へと変換後、酸性条件下 THP 基を脱保護してジオール **III-3** を得た。続いて本化合物に対しクロロ炭酸メチルを作用させることで基質となる炭酸プロパルギルエステル **III-4** を合成した。また同様の方法で、2位にヘプチル基、フェニル基、シクロヘキシル基が導

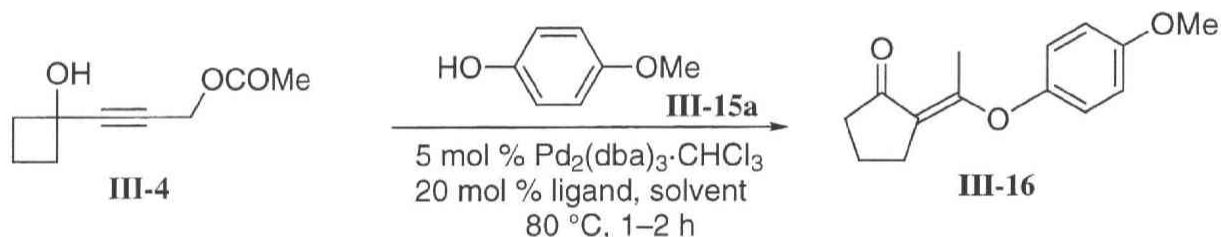
入された基質 **III-6a**, **III-6b**, **III-9**, **III-14** を合成した。尚, フェニル基が存在するアセチレンシクロブタノール **III-7a**, **III-7b** の両立体化学は, **III-7b** より導かれるアレンシクロブタノール **III-10** の NOESY スペクトルを測定することにより決定した²⁴⁾。



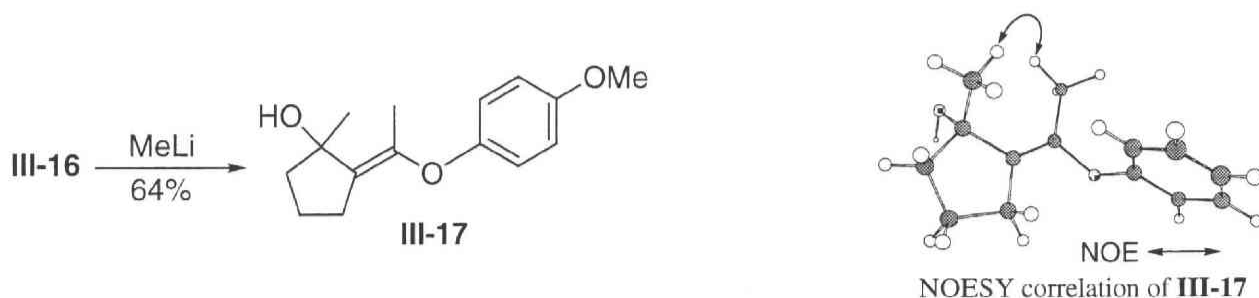
Scheme III-3

以上のようにして合成した基質について連続反応の検討を行った。はじめに炭酸プロパルギル **III-4** に対しパラジウム触媒存在下様々な求核剤を用いて反応を試みた結果、フェノールを求核剤として用いた場合に望む環拡大反応が進行することが明らかとなった (Table III-1)。即ち基質 **III-4** と *p*-メトキシフェノール **III-15a** の混合物に対し、5 mol % の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ と 20 mol % の dppe をトルエン溶媒中 80 °C で作用させたところ、予期した反応が進行し、更に二重結合の異性化したフェノキシ置換シクロペンタノン **III-16** が 57% の収率で生成してきた (entry 1)。次に反応条件の検討を行ったところ、用いる溶媒をジオキサンとした場合に成績体の収率は 80% まで向上することが明らかとなった (entries 2-5)。また配位子を変えて検討を行った結果、entries 6-8 に示すようないずれの配位子を用いた場合でも、ほぼ同様の収率でシクロペンタノンが生成することが分かった。

Table III-1. Palladium(0)-catalyzed Cascade Reaction under Various Conditions



entry	solvent	ligand	yield (%)
1	toluene	dppe	57
2	DMF	dppe	37
3	CH_3CN	dppe	12
4	THF	dppe	64
5	dioxane	dppe	80
6	dioxane	dppp	78
7	dioxane	dppb	77
8	dioxane	dppf	78

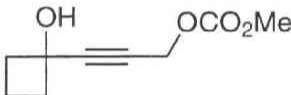
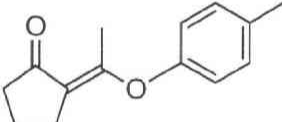
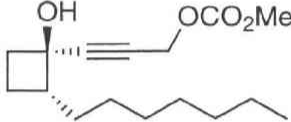
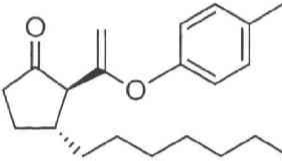
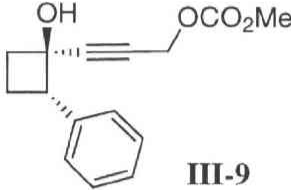
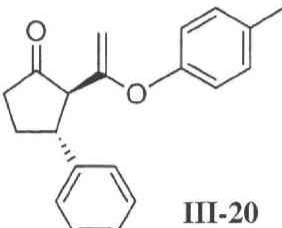
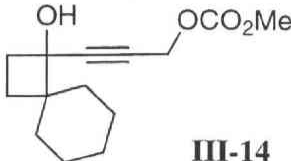
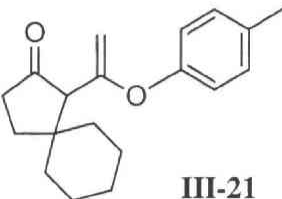


Scheme III-4

尚, 得られた成績体 **III-16** のオレフィン部の相対配置は, 本化合物にメチル基を付加させた生成物 **III-17** の NOESY スペクトルを測定することで決定した (Scheme III-4)²⁴⁾.

次に, 様々な置換様式をもつシクロブタノールと *p*-クレゾールの反応を検討した. 即ち基質 **III-4**, **III-6a**, **III-9**, **III-14** に対し, 5 mol % $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ と 20 mol % dppe の存在下 *p*-クレゾールをジオキサン溶媒中 80°C で反応を行ったところ, いずれも反応は進行し相当するシクロペンタノンが生成した. 本反応は基質として **III-4** を用いた場合には異性化の進行したシクロペンタノン **III-18** が得られたのに対し (entry 1), 2 位がアルキル基やフェニル基で置換された基質 **III-6a**, **III-9** ではトランス型の立体配置を有するシクロペンタノン **III-19c**, **III-20** が単一の成績体として得られた (entries 2 and 3). また 2 位が二置換された **III-14** を用いた場合には成績体 **III-21** が, ほぼ定量的に生成することが分かった (entry 4). 以上の結果, 本反応は位置及び立体選択的に転位が進行してシクロペンタノンを与えることが明らかとなった.

Table III-2. Cascade Reactions of Cyclobutanols with *p*-Cresol^a

entry	substrate	product	yield
1	 III-4	 III-18	81%
2	 III-6a	 III-19c	80%
3	 III-9	 III-20	83%
4	 III-14	 III-21	99%

^aReactions were carried out in the presence of 5 mol % $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, 20 mol % dppe and 1.2 equiv of *p*-cresol in dioxane at 80°C for 1 h.

尚, 得られた成績体の立体化学は, **III-20** については NOESY スペクトルを測定することによりトランスの立体配置を持つものと決定され (Figure III-1)²⁴⁾, また **III-19c** においては **III-20** との NMR スペクトルの類似性からトランス体であると推定した.

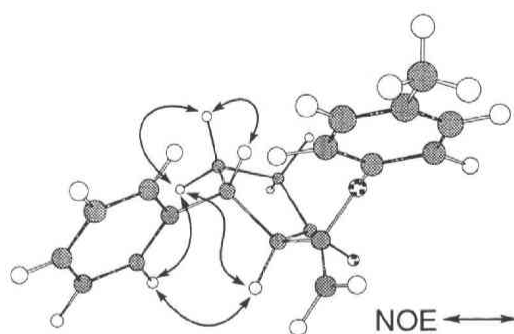
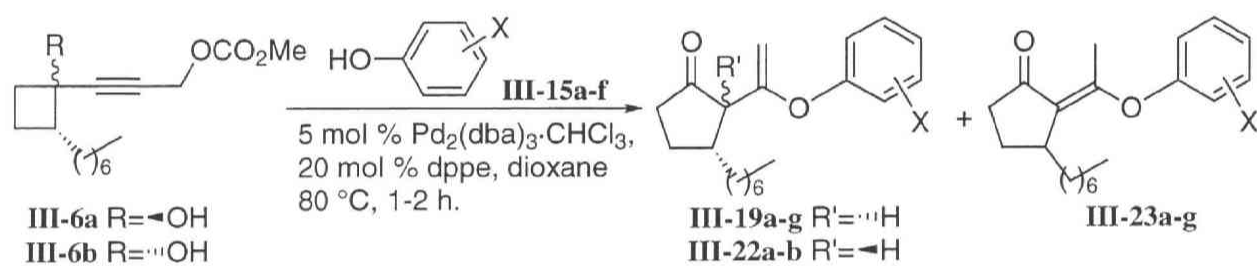


Figure III-1. NOESY correlations of **III-20**

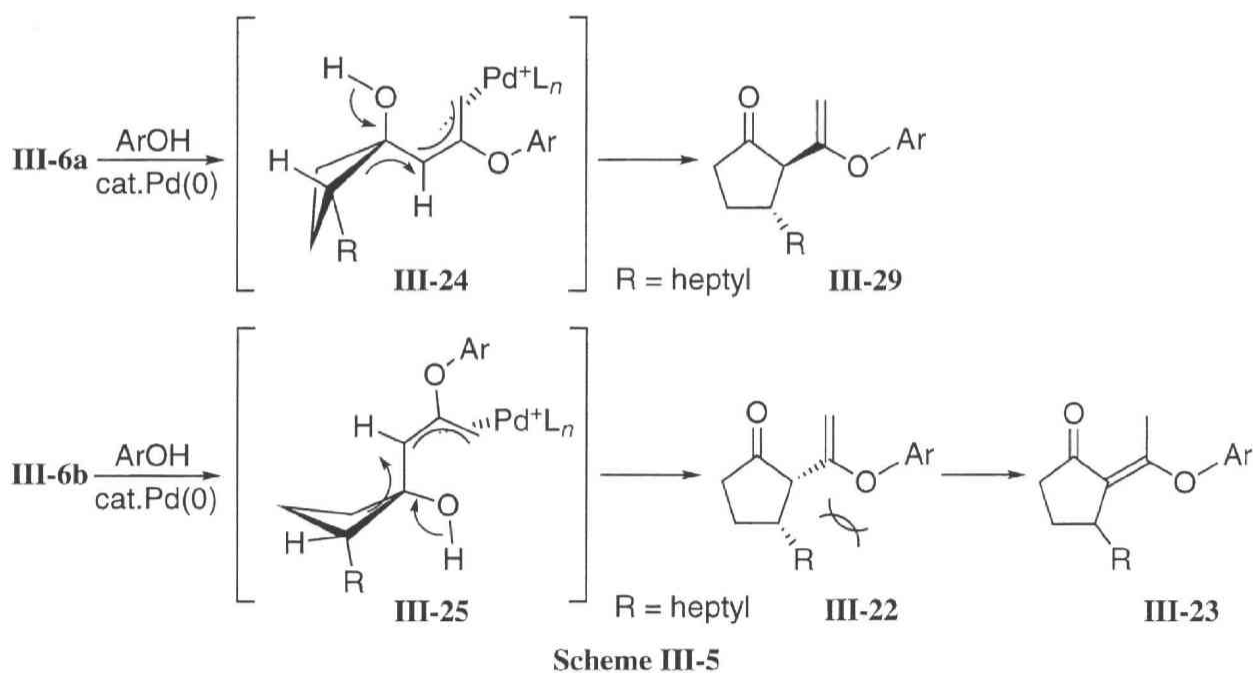
Table III-3. Cascade Reactions with Various Substituted Phenols



entry	substrate	X	product	yield (%)
1	III-6a	III-15a : 4-OMe	III-19a	98
2	III-6a	III-15b : 2,4,6-Trimethyl	III-19b	90
3	III-6a	III-15c : 4-Me	III-19c	80
4	III-6a	III-15d : 2-OMe	III-19d	93
5	III-6a	III-15e : H	III-19e : III-23e = 65:35 ^a	94
6	III-6a	III-15f : 4-Cl	III-19f : III-23f = 68:32 ^a	67
7	III-6a	III-15g : 4-NO ₂	III-23g	23
8	III-6b	III-15a : 4-OMe	III-22a : III-23a = 36:64 ^a	98
9	III-6b	III-15b : 2,4,6-Trimethyl	III-22b : III-23b = 23:77 ^a	98
10	III-6b	III-15c : 4-Me	III-23c	92
11	III-6b	III-15d : 2-OMe	III-23d	93
12	III-6b	III-15e : H	III-23e	97
13	III-6b	III-15f : 4-Cl	III-23f	96
14	III-6b	III-15g : 4-NO ₂	III-23g	70

^aThe product ratio was determined by ¹H-NMR.

次に基質 **III-6a** とそのジアステレオマー **III-6b** に対し様々なフェノール誘導体を用させて反応を行った (Table III-3). その結果, **III-6a** に対し電子供与性の置換基をもつフェノールを用いた場合には高収率でトランス型の成績体 **III-19** が選択的に生成してきた (entries 1-4). しかしながらフェノール上の置換基が電子吸引性になるにつれて, 異性体 **III-23** も同時に得られるようになり (entries 5 and 6), *p*-ニトロフェノール **III-15g** を用いた場合には異性化体 **III-23g** のみが生成した (entry 7). これはフェノール自身の酸性度が上昇することにより, フェノールを酸触媒とした異性化が進行したためと考えられる. 一方基質にジアステレオマー **III-6b** を用いた場合には, 逆に異性体 **III-23** が主成績体として得られ (entries 8-14), 電子供与性の 4-メトキシフェノール **III-15a** 及び 2,4,6-トリメチルフェノール **III-15b** を用いた場合においてのみ, シス型の立体配置を有する **III-22a** 及び **III-22b** が **III-23a** 及び **III-23b** との混合物として生成した (entries 8 and 9).



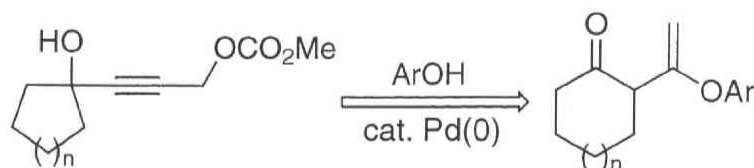
Scheme III-5 に本反応における立体選択性の発現する機構を示す. 本反応における立体選択性の発現は, 環拡大の段階における π -アリルパラジウム中間体のコンフォメーションによって決定されるものと考えられる. 即ち, 基質に **III-6a** を用いた場合には **III-24** に示すような最も熱力学的に安定と思われる遷移状態を経て転位が進行し, トランス型の成績体 **III-19** を与えたものと考えられる. 同様に **III-6b** を用いた場合におい

でも **III-25** の遷移状態を経てシス型の **III-22** が生成すると推定される．しかしながら **III-22** は立体的な反発により不安定であるために更に異性化が進行することで **III-23** が主生成体として得られてきたものと考えられる．

以上我々は炭酸プロパルギルエステル部を有するシクロブタノールの連続的環拡大反応の開発に成功した．本反応は炭素－酸素結合の生成を伴う新しいタイプの環拡大反応であり，今後様々な有機合成への応用が期待される．

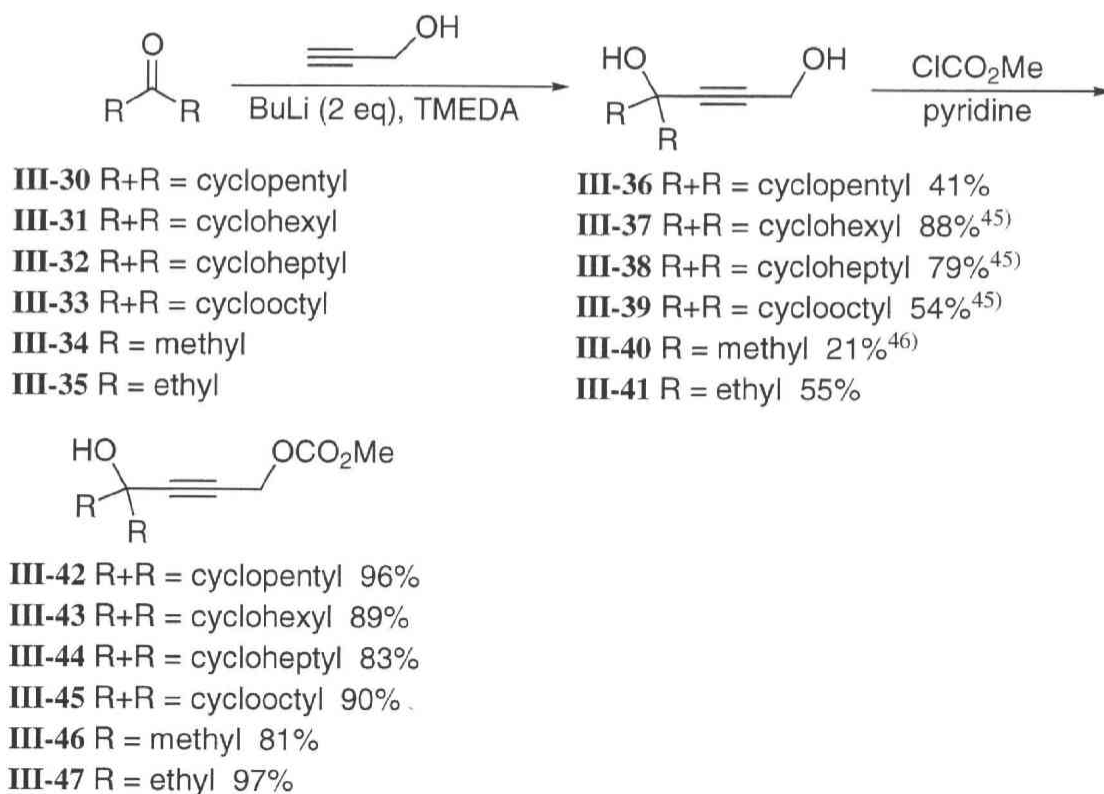
第二節 二酸化炭素の再固定化による環状炭酸エステルの新規合成法¹⁸⁾

前節にて著者は、ゼロ価のパラジウム触媒を用いる炭酸プロパルギル部を有するシクロブタノールと求核剤の連続的求核付加－環拡大反応の開発に成功した。そこで次に、本反応の一般性について検討するため、四員環以外の環を持つ基質に対し同様な反応を試みた (Scheme III-6)。



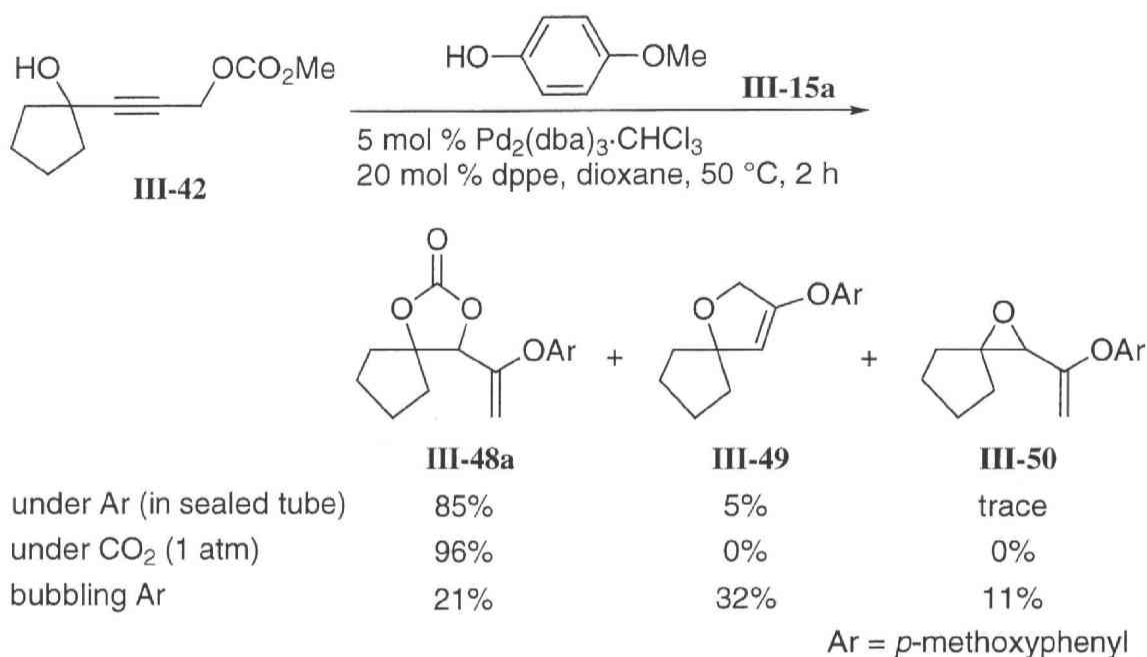
Scheme III-6

反応基質の合成は以下のようにして合成した (Scheme III-7)。即ち様々な環状及び鎖状ケトン **III-30-35** に対しプロパルギルアルコールを二当量のブチルリチウムを用いて付加させジオール **III-36-41**^{45,46)} へと変換後、クロロ炭酸メチルを作用させて基質である炭酸プロパルギル **III-42-47** を合成した。



Scheme III-7

以上のようにして得られた基質を用いて検討を行った。即ち基質 **III-42** に対し、ゼロ価のパラジウム触媒存在下、*p*-メトキシフェノール **III-15a** をジオキサン溶媒中 50 °C にて封管内で反応させたところ、予期せず環状炭酸エステル **III-48a** が微量のジヒドロフラン **III-49**、エポキシド **III-50** と共に 85% の収率で得られた (Scheme III-8)。

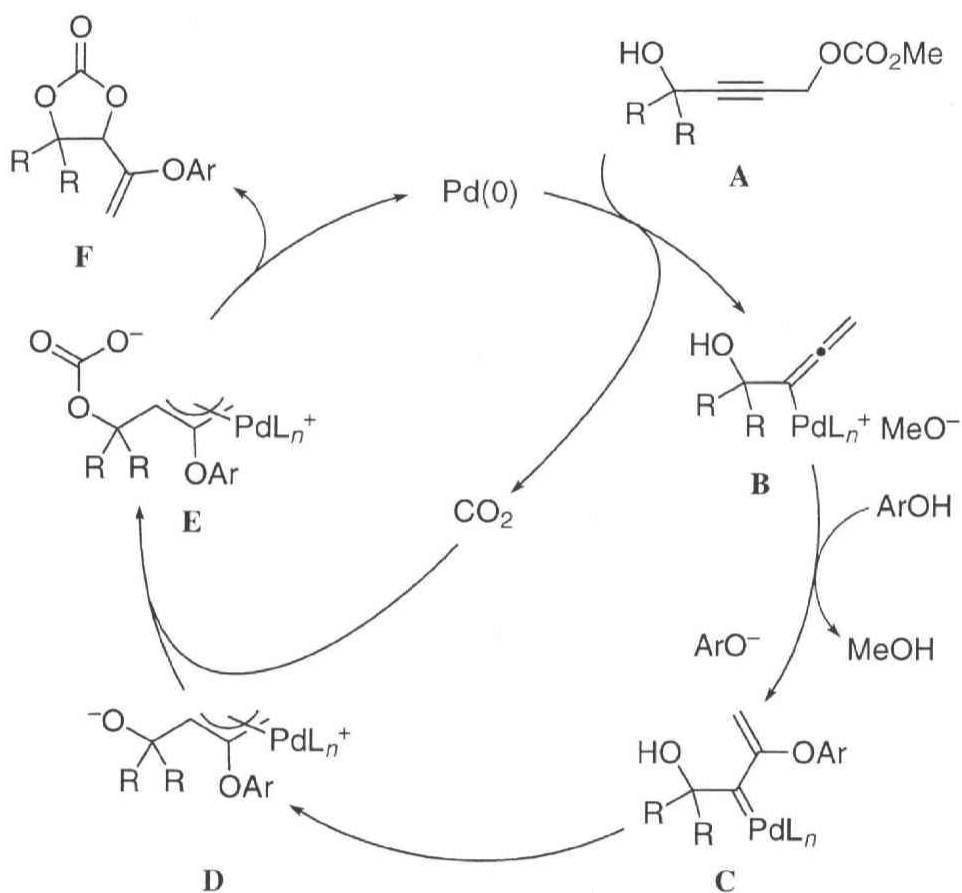


Scheme III-8

Scheme III-9 に考えられる環状炭酸エステルの生成機構を示した。まず基質である炭酸プロパルギル **A** はパラジウム触媒と反応して脱炭酸が起こり、アレニルパラジウム錯体 **B** と二酸化炭素が反応系内に生成する。続いて本錯体はフェノールの求核付加を受けることにより中間体 **C** を経て π -アリルパラジウム錯体 **D** へと変換される。さらにこのとき錯体中のヒドロキシアニオンが反応系内の二酸化炭素を再び捕捉することで中間体 **E** が生成し、その後環化反応が進行することで環状炭酸エステル **F** が生成したものと考えられる^{47,48)}。また副生成物として得られた **III-49**, **III-50** は、中間体 **D** から二酸化炭素の再捕捉を経ずに、直接ヒドロキシアニオンが π -アリル錯体を攻撃したことによって生成したものと思われる。これまで数多くの脱炭酸を伴う反応が報告されているが、一度脱離した二酸化炭素が再び反応に用いられた例はいままでに殆どなく⁴⁹⁾、本反応は二酸化炭素を効率的に再利用した初めての例である。

この二酸化炭素の再付加を伴う反応機構の確証のため、次に二酸化炭素の存在する系、及び存在しない系での反応を試みた (Scheme III-8)。即ち基質 **III-42** に対し 1 気圧の二

酸化炭素気流下で反応を行ったところ、環状炭酸エステル **III-48a** は単一の生成体として得られ、その収率は 96% まで向上した。一方、系内に生成する二酸化炭素を除去する目的で、アルゴンガスを導入しつつ反応を行ったところ、**III-48a** の収率は 21% にまで低下し、代わりにジヒドロフラン **III-49**、エポキシド **III-50** がかなりの割合で生成した。以上の結果は本反応が二酸化炭素の脱離－再捕捉を経て進行していることを示しており、これにより本反応が Scheme III-9 の機構で進行していることが支持された。



Scheme III-9

次に様々な置換基を持つフェノールを用いて、反応性の相違を検討した。その結果、Table III-4 に示すように、電子吸引性の置換基を有するフェノール **III-15g,h** を用いた場合に若干の収率の低下が見られたものの (entries 7 and 8), いずれのフェノールを用いた場合においても相当する環状炭酸エステル **III-48a-h** が好収率で生成することが明らかとなった。

Table III-4. Cascade Reactions of **III-42** with Various Substituted Phenols

$\text{III-42} + \text{HO-C}_6\text{H}_4\text{-X (III-15a-h)} \xrightarrow[20 \text{ mol \% dppe, dioxane}]{5 \text{ mol \% Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3}$
 III-48a-h

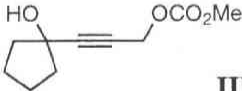
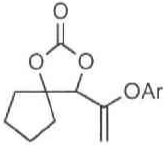
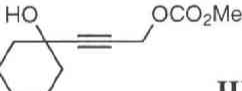
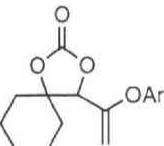
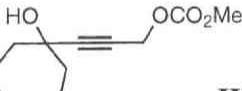
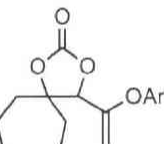
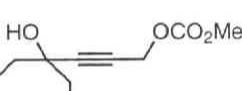
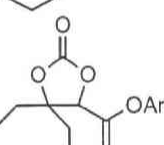
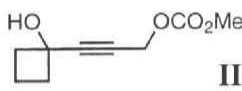
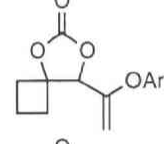
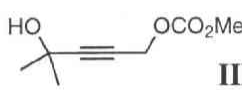
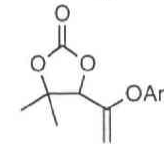
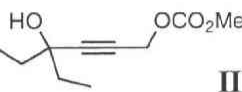
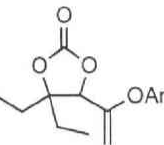
entry	X	temp. (°C)	time (h)	product	yield (%)
1	III-15a: 4-OMe	50	2	III-48a	85
2	III-15b: 2-OMe	rt	3	III-48b	90
3	III-15c: 4-Me	rt	5	III-48c	87
4	III-15d: H	rt	9	III-48d	81
5	III-15e: 1-naphthol	rt	4	III-48e	74
6	III-15f: 4-Cl	50	2	III-48f	70
7	III-15g: 4-F	50	2	III-48g	54
8	III-15h: 4-acetyl	50	5	III-48h	36

次に様々な置換様式を有する基質に対し本連続反応を試みた (Table III-5). 即ち前記の合成した環状及び鎖状の置換基を持つ基質 **III-42-47** 及び **III-4** に対し, パラジウム触媒存在下 *p*-メトキシフェノール **III-15a** を作用させた. その結果, いずれの基質を用いた場合にも相当する環状炭酸エステル **III-48a**, **III-51-56** が得られることが分かった. とりわけ, entry 5 に示すような前節にて加熱条件下環拡大反応を引き起こした四員環性の炭酸プロパルギル **III-4** を室温条件下で反応させた場合においても¹⁵⁾, 環状炭酸エステル **III-54** が 63% の収率で生成するという興味深い知見が得られた. また entry 7 のエチル基が導入された基質 **III-46** を用いた反応では, その成績体 **III-56** の収率は 42% と低収率であったが, 二酸化炭素気流下で反応を行うとその収率は 97% にまで向上することが分かった.

更に **III-57,58** のような分子内に求核剤となりうるフェノキシ基が導入された基質を合成し (Scheme III-10), これらに対しパラジウム触媒を作用させた. その結果 **III-57,58** の両基質から相当する環状炭酸エステル **III-59,51** が生成することを見出した (Scheme III-11). とりわけ **III-58** を用いた場合においては, 99% とほぼ定量的に **III-51** が生じることが明らかとなった. 尚, **III-57** 及び **60** の混合物を用いるクロスオー

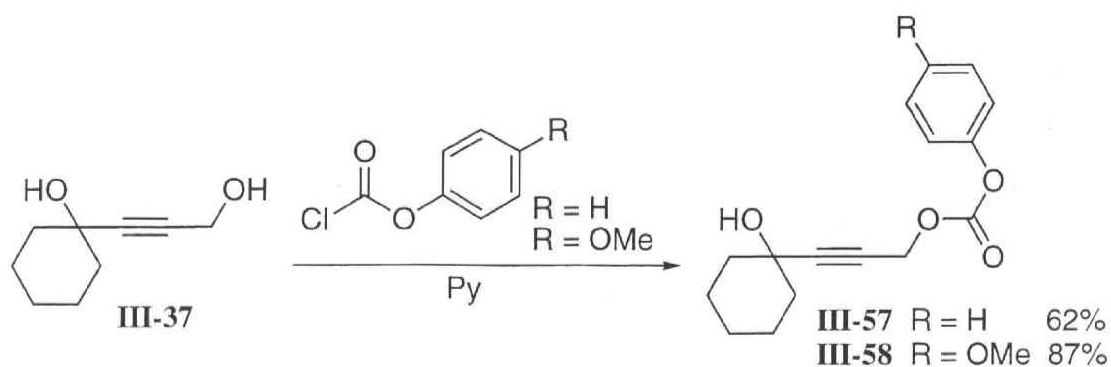
バー実験の結果から、本反応は反応系内においてフェノキシドイオンが基質から完全に脱離していることが確認された。このことは本反応がいったんアレニルパラジウム、フェノキシド、二酸化炭素の三成分に分解した後、再構築されるという非常に興味深い機構で進行していることを示すものである。

Table III-5. Cascade Reactions of Various Propargyl Carbonates with *p*-Methoxyphenol^a.

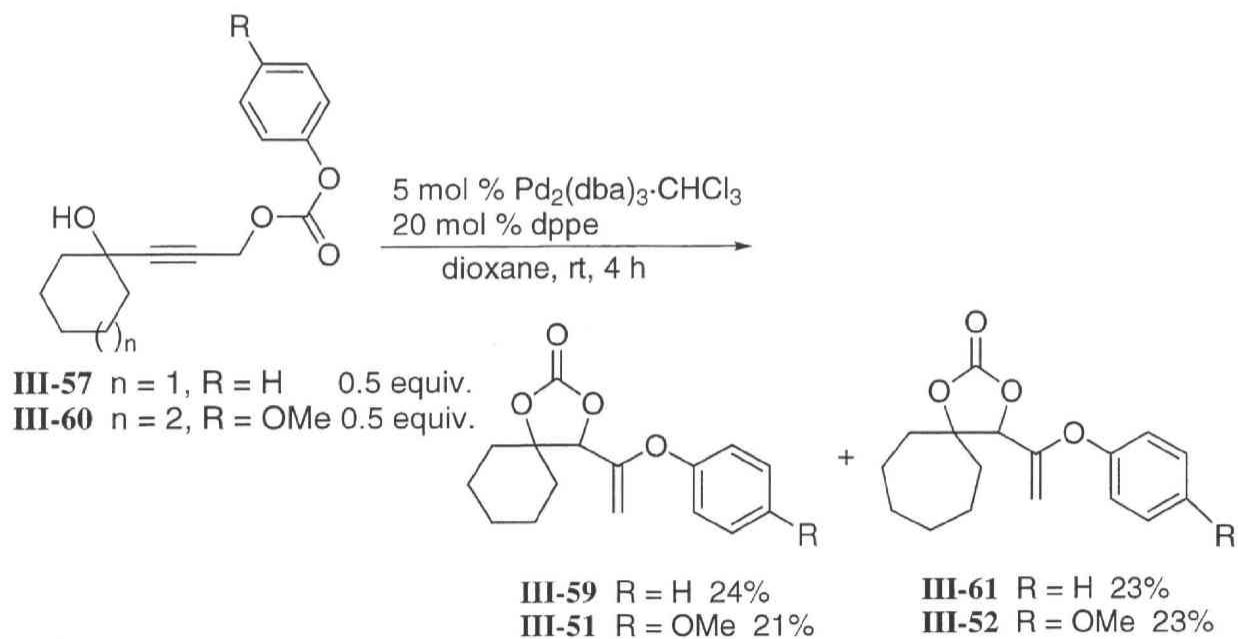
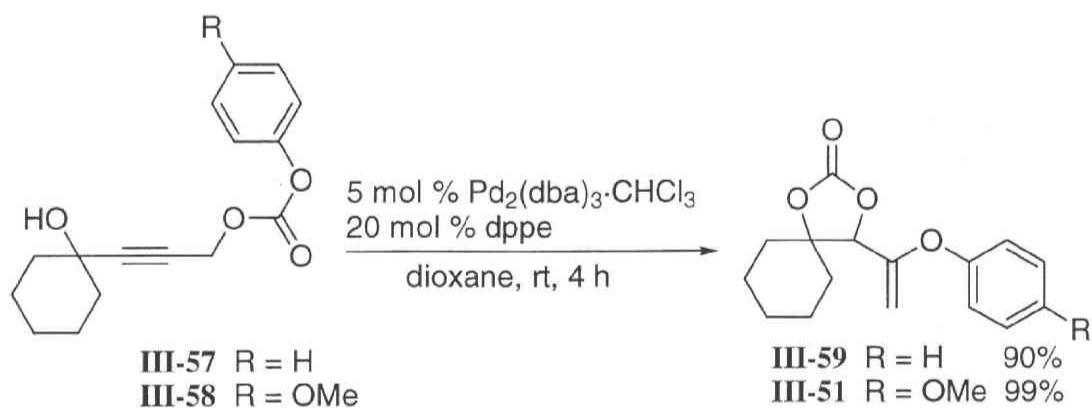
entry	substrate	product	yield (%) ^b
1	 III-42	 III-48a	85 ^c (96) ^c
2	 III-43	 III-51	91 ^d
3	 III-44	 III-52	89 ^d
4	 III-45	 III-53	80 ^d
5	 III-4	 III-54	63 ^d
6	 III-46	 III-55	83 ^c
7	 III-47	 III-56	42 ^c (97) ^c

Ar = *p*-methoxyphenyl

^aReactions were carried out in the presence of 5 mol % Pd₂(dba)₃·CHCl₃, 20 mol % dppe and 1.1 equiv of *p*-methoxyphenol in dioxane under argon for 2-5 h. ^bThe yields in parentheses were the results of the reactions carried out under CO₂ (1 atm). ^cReactions were carried out at 50 °C. ^dReactions were carried out at rt.



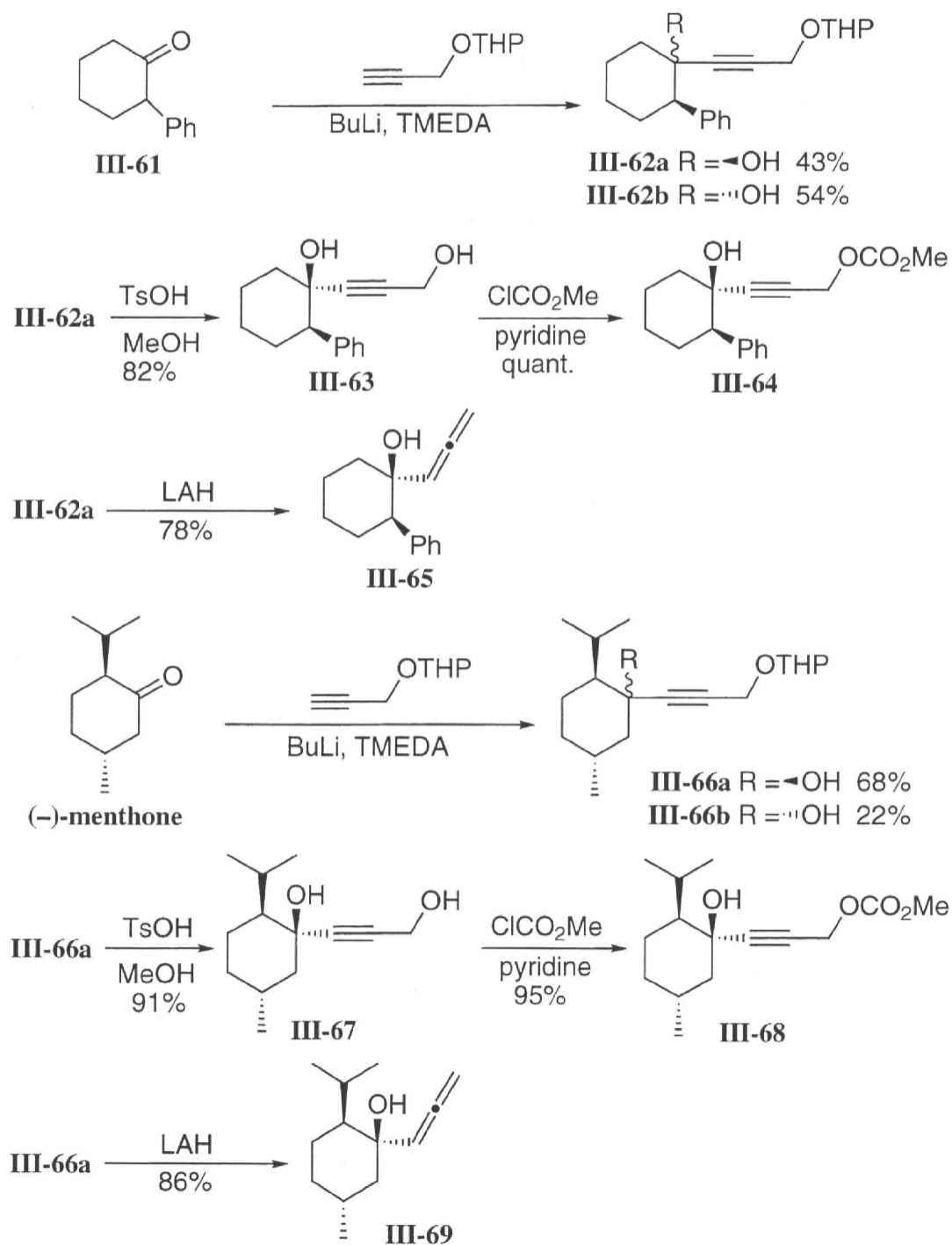
Scheme III-10



Scheme III-11

次に本反応の展開として、非対称な基質を用いたジアステレオ選択的な環状炭酸エステルの合成を試みることを計画した。Scheme III-12 にその基質の合成法について示す。即ち 2-フェニルシクロペンタノン **III-61** に対しプロパルギル THP エーテルを付加させアセチレニルアルコール **III-62a** とそのジアステレオマー **III-62b** を得た後、**III-62a**

に対しTHP 基の脱保護，続くメトキシカルボニル基の導入を行い，シクロヘキサン環上にフェニル基が導入された炭酸プロパルギル化合物 **III-64** を合成した．また同様にし て (-)-menthone を用いて同様に変換を行い，基質となる **III-68** を得た．尚，両基質合 成の際に生じた **III-62a**, **III-66a** の立体化学は，それぞれに対し LAH を作用させてア レニルアルコール **III-65**, **III-69** へと変換後，その NOESY スペクトルを測定すること により決定した (Figure III-2)²⁴⁾．



Scheme III-12

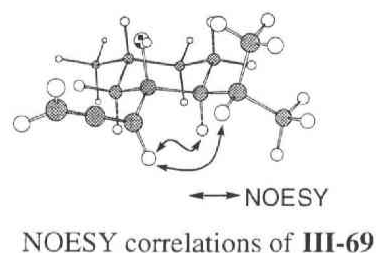
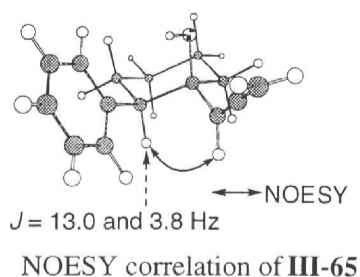
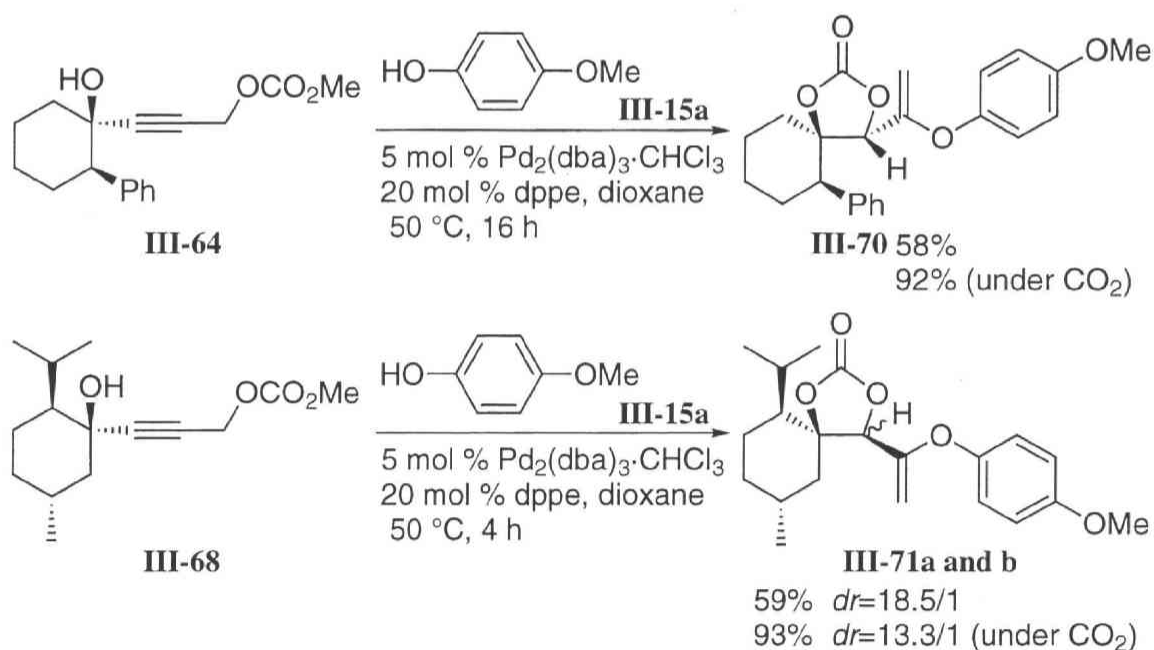


Figure III-2

以上の様にして得た基質について、ジアステレオ選択的な反応を試みた。即ち基質 **III-64**, **III-68** に対し、それぞれパラジウム触媒存在下 *p*-メトキシフェノール **III-15a** を作用させたところ、いずれも反応は進行し、相当する環状炭酸エステル **III-70**, **III-71** がジアステレオ選択的に生成した (Scheme III-13)。とりわけ基質 **III-64** からは **III-70** が単一の成績体として 58% の収率で得られてきた。更にこれら成績体の収率は、反応を二酸化炭素気流下で行った場合においてそれぞれ大きく向上することが明らかとなった。



Scheme III-13

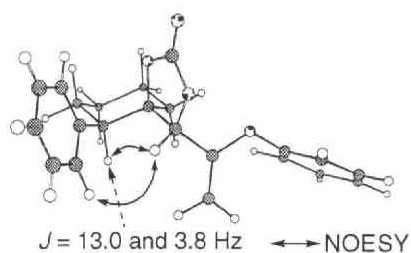


Figure III-3. NOESY correlation of **III-70**

尚、得られた成績体 **III-70** の立体化学は、NOESY スペクトルから決定した (Figure III-3)²⁴⁾。

以上の様に著者はパラジウム触媒を用いた連続的環拡大反応の開発過程において、環状炭酸エステルが生成する新規反応を見出した。本反応はいったん脱離した二酸化炭素の再付加という極めて興味深い機構で進行しており、全く新しいタイプの環状炭酸エステルの合成法として今後の展開が期待される。

結論

著者はパラジウム触媒を用いた四員環の環拡大反応に着目し、本反応を様々な不飽和結合が導入されたシクロブタノールに適用することで、連続反応として展開することを検討した。

まず、イソプロペニル基を導入したシクロブタノールを用いることで、二価のパラジウム錯体による分子内連続的環拡大－挿入反応の開発に成功した。また、本反応は用いる溶媒により選択性が反転するという、興味深い知見を得ることが出来た。更に本反応を応用してステロイドの一種である (+)-equilenin の合成を達成することが出来た。また本合成に際し、シクロプロピリデン誘導体の連続的不斉エポキシ化－環拡大反応による光学活性シクロブタノンの新規合成法の開発にも成功し、本法を用いて (+)-equilenin の不斉合成を行うことが出来た。

次にアレニル基を導入したシクロブタノールを用いることで、ゼロ価のパラジウム触媒による連続的挿入－環拡大反応の開拓を行った。更に本反応を分子内反応に適用することで、中員環を含む二環性化合物の新規構築法を確立することができた。またアレン上に置換基を導入することで、第四級の不斉中心を有するシクロペンタノンの立体特異的合成法の開発に成功した。

次に炭酸プロパルギル部を導入したシクロブタノールを用いることで、ゼロ価のパラジウム触媒による連続的求核付加－環拡大反応を開発した。また本反応の開発過程において、二酸化炭素を再利用する、全く新しいタイプの環状炭酸エステルの合成法を見出した。

以上のように著者は様々な四員環の環拡大反応を含むパラジウム触媒を用いた連続反応を見出し、その有機合成への応用及び展開を示すことが出来た。

謝辞

本研究に際し、終始御懇篤な御指導、御鞭撻を賜りました東北大学薬学部名誉教授 福本圭一郎先生、東北大学大学院薬学研究科教授 井原正隆先生に謹んで感謝致します。また本研究の計画、実施および考察の細部にわたり御指導、御尽力頂きました富山医科薬科大学教授 根本英雄先生に深く感謝致します。さらに本研究の実施に当たり有益な御助言、御協力を頂きました東北大学大学院薬学研究科 豊田真弘助教授、徳永雄次博士、高須清誠博士、藤島 浩修士、前橋祐子女史、仙北屋綾女史をはじめ東北大学薬学部薬品製造学講座、東北大学薬学部立体創薬化学講座および東北大学大学院薬学研究科医薬製造化学講座の諸氏に感謝致します。また第一章第二節の実験の一部を行っていただきました Ain-Shams 大学薬学部 Mohamed Abdel-Hamid Ismail 教授並びに第二章第三節の実験を行っていただきました杉本健士学士に厚く感謝致します。さらに本研究の更なる展開に日夜努力していただきました深谷孝幸学士、石井 徹氏に深謝いたします。また本論文の審査にあたり有益な御助言を賜りました東北大学大学院薬学研究科教授 小笠原國郎先生、山口雅彦先生並びに東北大学大学院薬学研究科助教授 廣谷 功先生に厚く御礼申し上げます。さらに元素分析を実施され、核磁気共鳴スペクトルおよび質量分析の測定の労をとられました東北大学薬学部中央分析室の方々並びに東北大学理学部化学機器分析センターの方々に御礼申し上げます。また (+)-equilenin の合成中間体の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルデータを御恵与下さいました東北大学大学院薬学研究科 小笠原國郎教授に深謝致します。

尚、本研究の一部は日本学術振興会特別研究員奨励費（化学系薬学・1919）によるものであり、ここに感謝いたします。

最後に、これまで様々な面で支援していただきました父 吉田万佐敏、母 吉田洋子に心から感謝いたします。

Experimental Section

General Procedure. All nonaqueous reactions were carried out under a positive atmosphere of argon or nitrogen in dried glassware unless otherwise indicated. Materials were obtained from commercial suppliers and used without further purification except when otherwise noted. Solvents were dried and distilled according to standard protocols. The phrase 'residue upon workup' refers to the residue obtained when the organic layer was separated and dried over anhydrous MgSO_4 and the solvent was evaporated under reduced pressure. Column chromatography was performed on silica gel 60N (Merck, 100–210 mesh, 60\AA), and flash column chromatography was performed on silica gel 60 (Merck, 40–100 mesh, 60\AA) using the indicated solvent. Shimadzu LC-10AD was employed for HPLC, equipped with Shimadzu SPD-10A as a UV detector at 254 nm. CHIRAL CEL OA ($0.46\text{ cm}\phi \times 25\text{ cm}$, Daicel Chemical) was used as a HPLC column. All melting points were determined on Yanaco micro melting point apparatus and are uncorrected. Optical rotations were measured with Horiba SEPA-300 high sensitive polarimeter. IR spectra were measured on JASCO IR Report-100 or SHIMADZU FTIR-8300 spectrometer. NMR spectra were recorded on Hitachi R-300, Varian Gemini 2000, or JEOL JNM-GX 500 spectrometer with tetramethyl silane or chloroform as an internal standard. Mass spectra were recorded on JEOL JMS-DX-303 or JMS-AX-500 spectrometer.

Experiments in Chapter I-1

1-Vinyl-2-naphthalenecarbaldehyde (**I-4**).

To a stirred solution of naphthaldehyde **I-2**¹⁸⁾ (4.61 g, 27.0 mmol) and a catalytic amount of DMAP in pyridine (200 mL) was added dropwise Ti_2O (5.48 mL, 32.4 mmol) at 0 °C and stirring was continued for 1 h at rt. The resulting solution was diluted with water and extracted with CH_2Cl_2 . The combined extracts were washed sequentially with 10% HCl, saturated aqueous NaHCO_3 , and NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (9:1 v/v) as eluant to give the triflate **I-3** as a colorless oil. To a slurry of LiCl (7.69 g, 54.0 mmol) and $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (936 mg, 0.81 mmol) in THF (120 mL) was added a solution of the triflate **I-3** and vinyltributyltin (9.50 mL, 32.4 mmol). The mixture was refluxed for 12 h under stirring, cooled to room temperature, and diluted with Et_2O (100 mL). The resulting solution was washed sequentially with water, 10% NH_4OH , water, and saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (9:1 v/v) as eluent to give the vinylnaphthaldehyde **I-4** (2.86 g, 58%) as colorless needles; mp 74–75 °C (from MeOH); IR (CHCl_3) 1680 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.49 (1H, dd, J = 18.2 and 2.1 Hz), 6.01 (1H, dd, J = 11.8 and 2.1 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 18.2 and 11.8 Hz), 7.54–7.66 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.6 Hz), 10.44 (1H, s); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 122.9, 125.9, 126.1, 127.0, 128.1, 128.5, 128.9, 130.6, 131.4, 131.6, 135.8, 143.4, 192.8; MS m/z 182 (M^+). Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}$: C, 85.69; H, 5.53. Found: C, 85.84; H, 5.81.

2-Cyclopropylidenemethyl-1-vinylnaphthalene (**I-5**).

To a stirred suspension of NaH (60% oil suspension, 0.824 g, 20.6 mmol) in THF (60 mL) was added cyclopropyltriphenylphosphonium bromide (7.90 g, 20.6 mmol) at rt. After the mixture had been stirred for 10 h at 62 °C, a solution of the aldehyde **I-4** (2.68 g, 14.71 mmol) in THF (20 mL) was added during 30 min, and stirring was continued for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with Et_2O . The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (99:1 v/v) as eluent to give the

cyclopropylidene derivative **I-5** (2.61 g, 86%) as a colorless oil; IR (neat) 1620 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.14–1.23 (2H, m), 1.46–1.55 (2H, m), 5.45 (1H, dd, $J = 18.0$ and 2.1 Hz), 5.82 (1H, dd, $J = 11.8$ and 2.1 Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 18.0$ and 11.8 Hz), 7.25 (1H, s), 7.38–7.49 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.6$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 0.7, 4.4, 117.2, 122.4, 124.4, 125.4, 125.5, 125.7, 125.8, 126.1, 127.3, 128.2, 132.2, 132.7, 132.9, 133.8; MS m/z 206 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}$ 206.1095 (M^+), found 206.1098.

2-(1-Vinyl-2-naphthalenyl)cyclobutanone (**I-6**).

To a stirred solution of the cyclopropylidene derivative **I-5** (1.02 g, 5.04 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) was added *m*CPBA (90% purity, 966 mg, 5.04 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$ and stirring was continued for 3 h at 0 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was washed with saturated aqueous NaHCO_3 and NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (95:5 v/v) as eluent to give the cyclobutanone **I-6** (891 mg, 80%) as a colorless oil; IR (neat) 1780 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 2.17–2.29 (1H, m), 2.46–2.61 (1H, m), 3.02–3.14 (1H, m), 3.17–3.32 (1H, m), 4.98–5.08 (1H, m), 5.45 (1H, dd, $J = 18.2$ and 2.1 Hz), 5.78 (1H, dd, $J = 11.8$ and 2.1 Hz), 7.18 (1H, dd, $J = 18.2$ and 11.8 Hz), 7.39 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.40–7.51 (2H, m), 7.72–7.82 (2H, m), 8.01–8.09 (1H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 19.6, 45.0, 63.4, 122.3, 124.7, 125.8, 125.9, 126.3, 128.0, 128.2, 131.5, 132.0, 132.6, 134.0, 135.6, 209.2; MS m/z 222 (M^+). Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}$: C, 86.45; H, 6.35. Found: C, 86.17; H, 6.31.

(**1R***, **2R***)-1-Isopropenyl-2-(1-vinyl-2-naphthalenyl)cyclobutanol (**I-7a**).

To a stirred suspension of CeCl_3 (2.72 g, 11.0 mmol) in THF (50 mL) was added 1.0 M solution of isopropenylmagnesium bromide in THF (11.0 mL, 11.0 mmol) at -78 $^\circ\text{C}$. After stirring had been continued for 1 h, a solution of the cyclobutanone **I-6** (700 mg, 3.15 mmol) in THF (15 mL) was added dropwise to this reaction mixture at the same temperature and the temperature was then raised to rt in 1 h. The reaction mixture was treated with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with Et_2O . The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (99:1

v/v) as eluent to give the cyclobutanol **I-7a** (683 mg, 82%) as a colorless oil; IR (neat) 3400 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.52 (1H, s), 1.84 (3H, s), 2.01–2.11 (1H, m), 2.12–2.21 (1H, m), 2.40–2.59 (2H, m), 4.30 (1H, t, $J = 8.7$ Hz), 4.81 (1H, s), 4.97 (1H, s), 5.32 (1H, dd, $J = 17.6$ and 2.3 Hz), 5.74 (1H, dd, $J = 11.2$ and 2.3 Hz), 6.99 (1H, dd, $J = 17.6$ and 11.2 Hz), 7.12–7.27 (1H, m), 7.40–7.47 (2H, m), 7.76–7.83 (3H, m), 8.05–8.12 (1H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 18.9, 21.7, 37.5, 44.8, 81.4, 110.0, 122.1, 125.5, 126.0, 126.2, 126.3, 127.2, 128.1, 131.9, 132.6, 133.5, 134.5, 136.7, 148.7; MS m/z 264 (M^+). Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}$: C, 86.32; H, 7.63. Found: C, 85.95; H, 7.74.

2-(1-Methyl-2-thiophenyl)-1-(2-vinyl-2-naphthalenyl)ethylidenecyclobutane (**I-8**).

To a stirred solution of the cyclobutanol **I-7a** (304 mg, 1.14 mmol) and pyridine (0.27 mL, 3.45 mmol) in THF (15 mL) was added thionyl chloride (0.108 mL, 1.50 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$ and stirring was continued for 1 h at rt. The reaction mixture was diluted with water and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was dissolved in DMF (5 mL). To a stirred suspension of NaH (0.49 g, of 60% oil suspension, 4.56 mmol) was added thiophenol (0.47 mL, 4.56 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$ and stirring was continued. After 10 min, to the reaction mixture was added a solution of the residue at 0 $^\circ\text{C}$ and stirring was continued for 4 h at room temperature. The resulting solution was diluted with water and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with 10% aqueous NaOH and saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (99:1 v/v) as eluent to give the phenylsulfide **I-8** (245 mg, 60%, *E/Z*/69:31) as a colorless oil; IR (neat) 1630 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (2.07H, s), 1.73 (0.93H, s), 1.75–1.83 (1H, m), 2.26–2.40 (1H, m), 2.44–2.86 (2H, m), 2.95 (0.31H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.28 (0.31H, d, $J = 14.0$ Hz), 3.37 (0.69H, d, $J = 13.0$ Hz), 3.64 (0.69H, d, $J = 13.0$ Hz), 4.35 (0.31H, m), 4.54 (0.69H, m), 5.25–5.38 (1H, m), 5.67–5.77 (1H, m), 6.91–7.09 (1H, m), 7.10–7.54 (8H, m), 7.61–7.75 (1H, m), 7.76–7.82 (1H, m), 8.03–8.10 (1H, m); MS m/z 356 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{S}$ (M^+) 356.1599, found 356.1587.

(1*R, 2*S**)-1-Isopropenyl-2-(1-vinyl-2-naphthalenyl)cyclobutan-1-ol (I-7b).**

To a stirred solution of the sulfide **I-8** (156.4 mg, 0.439 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added *m*-CPBA (84.1 mg, 80% purity, 0.439 mmol) at 0 °C and stirring was continued for 3 h at the same temperature. The reaction mixture was diluted water and extracted with CH₂Cl₂. The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (80:20 v/v) to give the sulfoxide (161 mg, 98%, *E*:*Z*/69:31) as a colorless oil; IR (neat) 1630 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (1.38H, s), 1.30 (0.69H, s), 1.61–2.18 (1.93H, m), 2.18–2.46 (1H, m), 2.51–2.91 (2H, m), 2.91–3.24 (0.62H, m), 3.34–3.49 (0.69H, m), 3.56–3.66 (0.69H, m), 3.85–4.25 (0.31H, m), 4.50–4.66 (0.69H, m), 5.17–5.38 (1H, m), 5.63–5.80 (1H, m), 6.79–7.85 (11H, m), 7.86–8.14 (1H, m); MS *m/z* 355 (M⁺–17); HRMS calcd for C₂₅H₂₃S (M⁺–17) 355.1521, found 355.1499.

A solution of the sulfoxide (161 mg, 0.432 mmol) and trimethylphosphite (0.51 mL, 4.32 mmol) in methanol (15 mL) was refluxed for 6 h. The solvent was evaporated and the residue was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (90:10 v/v) to give the cyclobutanol **I-7b** (80.7 mg, 71%) as a colorless oil; IR (neat) 3000 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (3H, s), 2.00–2.24 (4H, m), 2.48–2.57 (1H, m), 4.15 (1H, t, *J* = 9.0 Hz), 4.90 (1H, s), 5.08 (1H, s), 5.52 (1H, dd, *J* = 18.1 and 2.6 Hz), 5.87 (1H, dd, *J* = 11.5 and 2.6 Hz), 7.25 (1H, dd, *J* = 18.1 and 11.5 Hz), 7.37–7.50 (3H, m), 7.71 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.76–7.85 (1H, m), 8.10–8.18 (1H, m); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 17.9, 18.5, 32.0, 50.8, 82.9, 111.8, 122.2, 125.1, 125.3, 125.9, 126.1, 127.0, 128.1, 131.6, 132.5, 134.9, 135.4, 145.1; MS *m/z* 264 (M⁺) HRMS calcd for C₁₉H₂₀O 264.1514 (M⁺), found 264.1553.

General Procedure for Cascade Ring Expansion and Insertion Reaction.

Procedure for the Reaction of I-7a (entry 5 in Table I-1).

A slurry of the cyclobutanol **I-7a** (21.3 mg, 0.0805 mmol) and Pd(OAc)₂ (22.4 mg, 0.0864 mmol) in HMPA-THF(1:4) (2 mL) was stirred for 10 h at room temperature. After evaporation of the solvent, the residue was passed through a short pad of silica gel with Et₂O as eluent to give a mixture of the naphthohydrindans **I-9–12** (12.8 mg, 61%) as a colorless oil.

I-10 + I-12 (ratio of 48:52, entry 1 in Table I-1)

Colorless oil; IR (neat) 1740 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.55 (1.44H, s), 0.67 (1.56H, s), 2.00–2.39 (2H, m), 2.39–2.54 (1H, m), 2.43 (1.56 H, s), 2.57–2.75 (1H, m), 2.67 (0.48H, d, $J = 13.6$ Hz), 2.94 (0.48H, d, $J = 13.6$ Hz), 3.00 (0.48H, dd, $J = 12.0$ and 6.3 Hz), 3.23 (0.52H, dd, $J = 12.0$ and 6.3 Hz), 5.48 (0.48H, s), 5.55 (0.48H, s), 6.51 (0.52H, s), 7.30–7.49 (3H, m), 7.74–7.88 (2H, m), 8.26 (0.52H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.41 (0.48H, d, $J = 9.3$ Hz); HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}$ 262.1357 (M^+), found 262.1355.

I-9 (entry 7 in Table I-1)

Colorless oil; IR (neat) 1740 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (3H, s), 1.82–1.95 (1H, m), 2.21 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 2.33–2.54 (3H, m), 2.71 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 3.32 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 5.46–5.56 (2H, m), 7.31 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.43–7.53 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.49 (1H, d, $J = 8.6$ Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 22.6, 29.6, 38.0, 40.6, 48.8, 49.2, 117.9, 125.5, 125.9, 126.4, 126.9, 128.2, 128.5, 130.1, 132.4, 133.2, 136.6, 138.9, 222.5; MS m/z 262 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}$ 262.1357 (M^+), found 262.1379.

I-11 + I-12 (ratio of 38:62, entry 4 in Table I-1)

Colorless oil; IR (neat) 1740 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.67 (1.86H, s), 1.15 (1.14H, s), 1.82–1.99 (0.38H, m), 2.00–2.12 (0.62H, m), 2.23–2.39 (1H, m), 2.39–2.56 (1H, m), 2.43 (1.86H, s), 2.48 (1.14H, s), 2.64–2.75 (1H, m), 3.07 (0.38H, dd, $J = 12.0$ and 6.3 Hz), 3.23 (0.62H, dd, $J = 12.0$ and 6.3 Hz), 5.36 (0.38H, s), 6.51 (0.62 H, s), 7.33–7.49 (3H, m), 7.74–7.88 (2H, m), 8.26 (0.62H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.38 (0.38H, d, $J = 8.7$ Hz); MS m/z 262 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}$ 262.1357 (M^+), found 262.1354.

Experiments in Chapter I-2

6-Methoxy-1-trifluoromethanesulfonyloxy-2-naphthalenecarbaldehyde (**I-20**)

To a stirred solution of the naphthaldehyde **I-19**¹⁵ (5.0 g, 24.7 mmol) and a catalytic amount of DMAP in pyridine (200 mL) was added dropwise TiF_4 (4.6 mL, 24.7 mmol) at 0 °C and stirring was continued for 1 h at the same temperature. The resulting solution was diluted with water and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed sequentially with 10% HCl, saturated aqueous NaHCO_3 , and saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (9:1 v/v) as eluent to give the triflate **I-20** (5.03 g, 61%) as colorless needles, mp 79–80 °C (Et_2O); IR (CDCl_3) 1685 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.98 (3H, s), 7.21 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 9.4$ and 2.5 Hz), 7.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 10.40 (1H, s); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 55.4, 106.1, 116.6, 120.8, 121.2, 121.6, 123.8, 124.2, 127.6, 140.0, 147.3, 161.0, 186.4; MS m/z 334 (M^+); Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}_5\text{F}_3\text{S}$: C, 46.71; H, 2.71. found; C, 46.70; H, 2.73.

6-Methoxy-1-vinyl-2-naphthalenecarbaldehyde (**I-21**)

To a slurry of LiCl (5.50 g, 38.6 mmol) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (884 mg, 0.765 mmol) in THF (200 mL) was added a solution of the triflate **I-20** (6.4 g, 19.2 mmol) and vinyltributyltin (7.31 mL, 24.9 mmol). The mixture was refluxed for 12 h under stirring, cooled to rt, and diluted with AcOEt. The resulting solution was washed sequentially with water, 10% NH_4OH , water, and saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (9:1 v/v) as eluent to give the vinylnaphthaldehyde **I-21** (4.01 g, 98%) as colorless needles, mp 89–90 °C (Et_2O); IR (neat) 1620, 1685 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.91 (3H, s), 5.48 (1H, d, $J = 17.4$ and 1.8 Hz), 5.99 (1H, d, $J = 11.1$ and 1.8 Hz), 7.17 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 9.0$ and 2.4 Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 17.4$ and 11.1 Hz), 7.73 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 10.41 (1H, s); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 55.4, 106.6, 119.4, 123.8, 125.6, 126.6, 126.9, 127.9, 129.7, 130.8, 137.8, 143.4, 160.1, 192.5; MS m/z 212 (M^+); Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2$: C, 79.23; H, 5.70, found: C, 79.21; H, 5.70.

2-(Cyclopropylidenemethyl)-6-methoxy-1-vinylnaphthalene (**I-13**)

To a stirred suspension of NaH (691 mg, 60% of oil suspension, 17.3 mmol) in THF (140 mL) was added cyclopropyltriphenylphosphonium bromide (6.93 g, 17.3 mmol) at rt. After the mixture had been stirred for 10 h at 62 °C, a solution of the vinylnaphthaldehyde **I-21** (1.83 g, 8.64 mmol) in THF (20 mL) was added dropwise, and stirring was continued for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (99:1 v/v) as eluent to give the cyclopropylidene derivative **I-13** (1.40 g, 70%) as a colorless oil. IR (neat) 1620 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.16–1.21 (2H, m), 1.46–1.55 (2H, m), 3.92 (3H, s), 5.44 (1H, dd, *J* = 18.0 and 2.2 Hz), 5.82 (1H, dd, *J* = 11.0 and 2.2 Hz), 7.07–7.23 (4H, m), 7.61 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.00–8.04 (2H, m); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 0.5, 4.1, 54.9, 106.3, 116.9, 118.2, 122.0, 123.9, 124.7, 126.1, 127.2, 128.3, 130.7, 133.6, 133.7, 133.8, 157.3; MS *m/z* 236 (*M*⁺); HRMS calcd for C₁₇H₁₆O 236.1200 (*M*⁺), found 236.1201.

Asymmetric Epoxidation–Ring Expansion Reaction Using Fructose-derived Ketone (entry 6, Table I-2)

To a stirred solution of the cyclopropylidene derivative **I-13** (30 mg, 0.126 mmol) in acetonitrile (3 mL) were added the buffer (2 mL) [0.05 M Na₂B₄O₇·10H₂O in 4×10⁻⁴ M aqueous Na₂(EDTA), adjusting with 1.0 M aqueous KH₂PO₄ for pH 9.0], tetrabutylammonium hydrogen sulfate (4.4 mg, 0.013 mmol) and the ketone **I-22** (61.5 mg, 0.252 mmol). After the reaction mixture was cooled to 0 °C, a solution of Oxone (78.0 mg, 0.126 mmol) in aqueous Na₂(EDTA) (4×10⁻⁴ M, 1.5 mL) was added dropwise over a period of 1.5 h while the reaction pH was maintained to pH 9.0 by addition of 0.5 N aqueous NaOH. After the stirring had been continued for 1 h at the same temperature, the reaction mixture was diluted with water and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (95:5 v/v) as eluent to give the cyclobutanone *ent*-**I-14** (19.4 mg, 61% yield, 63% ee) as a colorless oil. [α]_D²⁵ –28.5 (c 0.1 in CHCl₃); IR (neat) 1780 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.21–2.22 (1H, m), 2.24–2.55 (1H,

m), 3.07–3.13 (1H, m), 3.18–3.27 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.95–5.05 (1H, m), 5.44 (1H, dd, $J = 18.0$ and 2.2 Hz), 5.76 (1H, dd, $J = 12.0$ and 2.2 Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 18.0$ and 12.0 Hz), 7.11–7.15 (2H, m), 7.35 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 8.8$ Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 19.6, 44.9, 55.3, 63.3, 106.1, 118.8, 122.2, 125.3, 126.8, 127.3, 127.4, 129.4, 133.9, 134.1, 135.6, 157.6, 209.5; MS m/z 252 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$ 252.1149 (M^+), found 252.1150. Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (CHIRALCEL OA column, 10% isopropanol-hexane, 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm, 23°C , retention times 21.1 min (R) and 26.2 min (S)).

General Procedure for the Asymmetric Epoxidation–Ring Expansion–Baeyer–Villiger Reaction Using Fructose-Derived Ketone

To a stirred solution of the cyclopropylidene derivative **I-13** (22.1 mg, 0.0936 mmol) in acetonitrile (3 mL) were added the buffer (2 mL) [$0.05\text{ M Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ in $4 \times 10^{-4}\text{ M}$ aqueous $\text{Na}_2(\text{EDTA})$, adjusting with 1.0 M aqueous KH_2PO_4 for pH 10.5], tetrabutylammonium hydrogen sulfate (3.4 mg, 0.010 mmol) and the ketone **I-22** (45.6 mg, 0.187 mmol). After the reaction mixture was cooled to 0°C , a solution of Oxone (115.8 mg, 0.187 mmol) in aqueous $\text{Na}_2(\text{EDTA})$ ($4 \times 10^{-4}\text{ M}$, 1.5 mL) was added dropwise over a period of 1.5 h while the reaction pH was maintained to pH 10.5 by addition of K_2CO_3 . After stirring had been continued for 1 h at the same temperature, the reaction mixture was diluted with water and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (80:20 v/v) as eluent to give the butyrolactone **I-23** (15.0 mg, 60% yield, 72% ee) as a colorless oil. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +43.1$ (c 1.0 in CHCl_3); IR (neat) 1770 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.13–2.28 (1H, m), 2.54–2.67 (1H, m), 2.68–2.74 (2H, m), 3.92 (3H, s), 5.40 (1H, dd, $J = 17.4$ and 1.8 Hz), 5.81 (1H, dd, $J = 11.4$ and 1.8 Hz), 5.93 (1H, dd, $J = 9.3$ and 6.3 Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 17.4$ and 11.4 Hz), 7.11–7.19 (2H, m), 7.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8.8$ Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 29.5, 31.2, 55.4, 79.6, 106.3, 119.2, 122.8, 123.0, 126.9, 127.3, 127.5, 131.6, 133.2, 134.7, 134.8, 158.2, 177.4; MS m/z 268 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_3$ 268.1100 (M^+), found 268.1095. Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (CHIRALCEL OA column, ethanol, 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm, 23°C , retention times 12.7 min (R) and 15.8 min (S)).

Procedure for the Asymmetric Epoxidation–Ring Expansion Reaction Using Chiral (Salen)Mn Complex

To a stirred solution of the cyclopropylidene derivative **I-13** (700 mg, 2.96 mmol), the (*R,R*)-(salen)Mn complex **I-24** (31.8 mg, 0.148 mmol) and 4-phenylpyridine-*N*-oxide (203 mg, 1.18 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) was added dropwise a 0.55 M solution of NaClO in a phosphate buffer (3.94 mL, 3.55 mmol, adjusted to pH 11.3) at 0 °C. After stirring had been continued for 0.5 h at the same temperature, the reaction mixture was diluted with water and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane-AcOEt (95:5 v/v) as eluent to give the cyclobutanone **I-14** (412 mg, 55%, 78% ee) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{25} +37.5$ (c 0.2 in CHCl₃). Other spectral data were consistent with those of the *ent*-**I-14**.

(*S*)-2-(1-Vinyl-2-naphthalenyl)cyclobutanone (**I-6**)

Yield 67%, 93% ee; $[\alpha]_D^{25} +79.7$ (c 3.5 in CHCl₃); Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis (CHIRALCEL OA column, 10% isopropanol-hexane, 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm, 23 °C, retention times 13.9 min (*R*) and 16.2 min (*S*)). Other spectral data were consistent with those of the racemic cyclobutanone **I-6**.

[(1*R*, 2*S*) and (1*S*, 2*S*)]-2-(6-Methoxy-1-vinyl-2-naphthalenyl)cyclobutanol (**I-25a** and **I-25b**)

To a stirred solution of the cyclobutanone **I-14** (21.3 mg, 0.0805 mmol) in MeOH (5 mL) was added NaBH₄ (22.4 mg, 0.0864 mmol) at 0 °C. After stirring had been continued for 1 h at the same temperature, the reaction mixture was diluted with water and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane-AcOEt (94:6 v/v) as eluent to give the cyclobutanol **I-25a** (12.8 mg, 61%) as a colorless oil. IR (neat) 3400 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.57–1.65 (1H, m), 1.83–1.91 (1H, m), 2.03 (1H, br s), 2.08–2.15 (1H, m), 2.28–2.36 (1H, m), 3.69–3.77 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.33 (1H, q, *J* = 8.0 Hz), 5.41 (1H, dd, *J* = 18.0 and 2.0 Hz), 5.76 (1H, dd, *J* = 11.0 and 2.0 Hz), 7.06–7.13 (3H, m), 7.47 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.67 (1H, d,

$J = 8.5$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 9.0$ Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 20.1, 29.6, 49.2, 55.4, 73.1, 106.1, 118.6, 121.7, 124.8, 126.4, 127.1, 127.5, 133.5, 134.4, 134.7, 134.8, 157.2; MS m/z 254 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$ 254.1307 (M^+), found 254.1317. Further elution gave the diastereomer **I-25b** (8.5 mg, 35%) as a colorless oil. IR (neat) 3300 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (1H, br s), 1.97–2.05 (1H, m), 2.16–2.25 (1H, m), 2.41–2.48 (1H, m), 2.49–2.56 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.12 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.58 (1H, br s), 5.41 (1H, dd, $J = 18.0$ and 2.0 Hz), 5.74 (1H, dd, $J = 11.0$ and 2.0 Hz), 7.01 (1H, dd, $J = 18.0$ and 11.0 Hz), 7.11–7.17 (2H, m), 7.57 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.05 (1H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 21.2, 30.2, 44.5, 55.4, 70.8, 106.0, 118.8, 121.6, 125.9, 126.4, 127.3, 127.4, 130.6, 133.9, 134.4, 136.2, 157.4; MS m/z 254 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$ 254.1307 (M^+), found 254.1316.

(*R*)-MTPA Ester (**I-26a**)

To a stirred solution of the cyclobutanol **I-25a** (8.1 mg, 0.0324 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) were added (*R*)-MTPA (11.4 mg, 0.0481 mmol), DCC (13.4 mg, 0.0648 mmol) and a catalytic amount of DMAP at rt. After stirring had been continued for 12 h at the same temperature, the reaction mixture was diluted with NH_4Cl and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane-AcOEt (97:3 v/v) as eluent to give the (*R*)-MTPA ester **I-26a** (16.3 mg, quant.) as a colorless oil. IR (neat) 1740 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.75 (1H, dddd, $J = 20.7, 9.9, 8.1, 2.4$ Hz), 2.02 (1H, dddd, $J = 20.1, 9.9, 8.1, 1.2$ Hz), 2.29 (1H, dddd, $J = 20.7, 8.1, 1.8, 1.2$ Hz), 2.51 (1H, dddd, $J = 20.1, 8.1, 2.4, 1.8$ Hz), 3.48 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.09 (1H, q, $J = 8.1$ Hz), 5.31 (1H, dd, $J = 18.0$ and 2.1 Hz), 5.50 (1H, q, $J = 8.1$ Hz), 5.68 (1H, dd, $J = 11.2$ and 2.1 Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 18.0$ and 11.2 Hz), 7.12 (1H, s), 7.13 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 7.30–7.38 (3H, m), 7.43–7.47 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 10.2$ Hz); MS m/z 470 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{F}_3$ 470.1704 (M^+), found 470.1685.

(*S*)-MTPA Ester (**I-26b**)

By following the same procedure described for **I-26a**, (*S*)-MTPA ester **I-26b** was prepared from **I-25a** and (*S*)-MTPA in quantitative yield, colorless oil. IR (neat) 1740 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.76 (1H, dddd, $J = 21.0, 9.9, 8.1, 2.1$ Hz), 2.12 (1H, dddd, $J = 20.1, 9.9, 8.1, 1.5$ Hz), 2.30 (1H, dddd, $J = 21.0, 8.1, 1.8, 1.5$ Hz), 2.52 (1H, dddd, $J = 20.1, 8.1, 2.1, 1.8$ Hz), 3.54 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.05 (1H, q, $J = 8.1$ Hz), 5.23 (1H, dd, $J = 18.0$ and 2.1 Hz), 5.51 (1H, q, $J = 8.1$ Hz), 5.63 (1H, dd, $J = 11.2$ and 2.1 Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 18.0$ and 11.2 Hz), 7.11 (1H, s), 7.12 (1H, d, $J = 10.2$ Hz), 7.28–7.37 (3H, m), 7.44–7.47 (2H, m), 7.49 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 10.2$ Hz); MS m/z 470 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{F}_3$ 470.1704 (M^+), found 470.1700.

(+)-(1*S*, 2*S*)-1-Isopropenyl-2-(6-methoxy-1-vinyl-2-naphthalenyl)cyclobutanol (I-15)

To a stirred suspension of CeCl_3 (1.83 g, 7.42 mmol) in THF (30 mL) was added a 1.0 M solution of isopropenylmagnesium bromide in THF (6.36 mmol) at -78°C . After stirring had been continued for 1 h, a solution of the cyclobutanone **I-14** (536 mg, 2.12 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise to this reaction mixture at the same temperature and the temperature was then raised to rt during 2 h. The reaction mixture was treated with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with Et_2O . The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl . The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane-AcOEt (95:5 v/v) as eluent to give the isopropenylcyclobutanol **I-15** (512 mg, 82%) as a colorless oil. $[\alpha]_D^{25} +62.7$ (c 3.5, CHCl_3); IR (neat) 3400 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.88 (3H, s), 2.01–2.09 (1H, m), 2.13–2.20 (1H, m), 2.42–2.58 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.29 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 4.81 (1H, s), 4.98 (1H, s), 5.32 (1H, dd, $J = 18.0$ and 2.2 Hz), 5.74 (1H, dd, $J = 11.0$ and 2.2 Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 18.0$ and 11.0 Hz), 7.10–7.16 (2H, m), 7.64 (2H, m), 8.03 (1H, d, $J = 8.8$ Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 18.7, 21.6, 31.3, 44.5, 55.0, 81.2, 105.7, 109.7, 118.4, 121.7, 134.5, 136.5, 148.6, 157.3; MS m/z 294 (M^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2$: C, 81.60; H, 7.53. found: C, 81.35; H, 7.70.

(–)-11-Oxoequilenin Methyl Ether (I-28)

To a stirred solution of the isopropenylcyclobutanol **I-15** (80.2 mg, 0.273 mmol) in HMPA-THF (1:4) (5 mL) was added $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (73.6 mg, 0.328 mmol) at rt and stirring was continued for

5 h at the same temperature. The resulting solution was diluted with water and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane-AcOEt (98:2 v/v) as eluent to give the naphthohydrindan **I-16** and **I-27** (**I-16**:**I-27**=73:27, 47.6 mg, 60%) and isomer (5.6 mg, 7%) as a colorless oil. **I-16**+**I-27**: IR (neat) 1740 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.55 (2.27H, s), 1.20 (0.73H, s) 1.82–1.94 (0.27H, m), 2.11–2.26 (1.73H, m), 2.30–2.52 (3H, m), 2.63–2.72 (1H, m), 2.91–3.01 (0.73H, m), 3.29 (0.27H, t, $J = 9.2$ Hz), 3.92 (3H, s), 5.43 (0.73H, s), 7.11–7.19 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.63 (0.27H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.70 (0.73H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.31 (0.73H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.39 (0.27H, d, $J = 8.4$ Hz); MS m/z 292 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2(\text{M}^+)$ 292.1462, found 292.1455.

To a stirred solution of the mixture of **I-16** and **I-27** (**I-16**:**I-27**=73:27, 23.0 mg, 0.079 mmol) in acetone- H_2O (1:1) (5 mL) was added to 2 % w/v solution of OsO_4 in water (0.10 mL, 0.008 mmol) at rt. After stirring had been continued for 15 min, NaIO_4 (42.1 mg, 0.197 mmol) was added during 30 min, and the stirring was continued for 2 h at the same temperature. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane-AcOEt (9:1 v/v) as eluent to give the diketone **I-28** (13.7 mg, 59% from **I-16**) as colorless needles, mp 184–185 $^\circ\text{C}$ (decomp.) (MeOH); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -31.7$ (c 0.1 dioxane); IR (neat) 1660, 1740 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.83 (3H, s), 2.08–2.22 (1H, m), 2.35–2.52 (1H, m), 2.58–2.77 (2H, m), 2.70 (1H, d, $J = 18.9$ Hz), 2.94 (1H, d, $J = 18.9$ Hz), 3.34 (1H, dd, $J = 12.5$ and 6.3 Hz), 3.94 (3H, s), 7.15 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.29–7.38 (2H, m), 7.98 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 9.22 (1H, d, $J = 8.7$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 15.0, 21.9, 35.8, 46.0, 48.8, 48.9, 55.3, 106.6, 121.8, 123.7, 126.7, 127.0, 128.0, 134.1, 140.9, 157.6, 199.0, 217.8; MS m/z 292 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3$ 294.1256 (M^+), found 294.1246.

(+)-Equilenin Methyl Ether (**I-29**)

To a stirred solution of the diketone **I-28** (7.5 mg, 0.0255 mmol) in EtOH (2 mL) was added a catalytic amount of Pt-C and PdCl_2 under an atmospheric pressure of hydrogen at rt, and stirring was continued for 30 min. The reaction mixture was filtered through Celite. The residue upon

workup was chromatographed on silica gel with hexane-AcOEt (97:3 v/v) as eluent to give equilenin methyl ether (**I-29**) (5.9 mg, 82%). The product was recrystallized from MeOH to give the optically pure **I-29** as colorless needles, mp 197–198 °C (decomp.), [lit.²⁸⁾, mp. 197 °C (decomp.)]; $[\alpha]_D^{25} +78.9$ (c 0.4 dioxane), [lit.²⁸⁾, $[\alpha]_D^{25} +82.8$ (c 1.0 dioxane)]; IR (neat) 1730 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.81 (3H, s), 1.83–2.09 (2H, m), 2.17–2.26 (1H, m), 2.40 (1H, dt, $J = 8.6$ and 19.3 Hz), 2.50–2.61 (1H, m), 2.70 (1H, dd, $J = 18.9$ and 8.6 Hz), 3.15–3.22 (1H, m), 3.26–3.35 (2H, m), 3.94 (3H, s), 7.14 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 9.5$ and 2.7 Hz), 7.28 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 9.5$ Hz); MS m/z 280 (M^+). The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of **I-29** was in complete agreement with that of an authentic sample.²⁸⁾

Experiments in Chapter II-1

[(1*R**,2*R**) and (1*S**,2*R**)]-2-Heptyl-1-[3-(2*H*-tetrahydropyran-2-yloxy-1-propynyl)cyclobutanols (**II-2a** and **II-2b**)

To a stirred solution of tetrahydro-2-(2-propynyloxy)-2*H*-pyran (3.51 mL, 25.0 mmol) in THF (30 mL) was added TMEDA (2.16 mL, 14.3 mmol) and a 1.5 M solution of BuLi in THF (9.53 mL, 14.3 mmol) was added dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring was continued for 1 h, a solution of the cyclobutanone **II-1** (600 mg, 3.57 mmol) in THF (30 mL) was added dropwise to this reaction mixture at the same temperature, and stirring was continued for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with Et₂O. The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (95:5 v/v) as eluent to give the propargylic alcohols **II-2a** (484 mg, 48%) and **II-2b** (285 mg, 29%) as a colorless oil. **II-2a**: IR (neat) 3430, 2250 cm^{-1} ; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$), 1.21–1.45 (12H, m), 1.49–1.99 (9H, m), 2.05–2.16 and 2.28–2.40 (each 1H, each m), 2.45–2.56 (1H, m), 3.51–3.62 (1H, m), 3.83–3.90 (1H, m), 4.25–4.40 (2H, m), 4.79–4.85 (1H, m); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 19.0, 19.1, 22.6, 25.3, 27.0, 29.3, 29.7, 30.2, 31.8, 35.7, 49.0, 54.2, 62.0, 71.8, 81.9, 87.0, 96.5; MS m/z 307 ($M^+ - 1$); HRMS calcd for C₁₉H₃₁O₃ 307.2270 ($M^+ - 1$), found 307.2240. **II-2b**: IR (neat) 3430, 2250 cm^{-1} ; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (3H, t, $J = 7.2\text{ Hz}$), 1.23–1.45 (12H, m), 1.48–1.64 (6H, m), 1.75–1.90 (2H, m), 2.00–2.15 (1H, m), 2.24–2.35 (2H, m), 2.56 (1H, br s), 3.50–3.59 (1H, m), 3.82–3.90 (1H, m), 4.35 (2H, m), 4.85–4.88 (1H, m); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 14.1, 19.0, 21.7, 22.7, 25.3, 26.8, 28.8, 29.3, 29.7, 30.2, 31.9, 35.0, 47.2, 54.4, 62.0, 69.1, 79.5, 89.8, 96.8; MS m/z ($M^+ - 18$); HRMS calcd for C₁₉H₃₀O₂ 307.2270 (M^+), found 307.2240.

(1*S**,2*R**)-1-Allenyl-2-heptylcyclobutanol (**II-3a**)

To a stirred suspension of a 1.0 M solution of LAH in THF (1.87 mL, 1.87 mmol) in Et₂O was added dropwise the solution of propargyl alcohol **II-2a** (480 mg, 1.56 mmol) in THF (10 mL) at rt. After being refluxed for 2 h, the reaction mixture was treated with the minimum amount of cold water, and filtered through Celite. The residue upon evaporation of the solvent was

chromatographed with hexane–AcOEt (98:2 v/v) as eluent to give the allenic alcohol **II-3a** (294 mg, 91%) as a colorless oil: IR (neat) 3400, 2260 cm^{-1} ; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.04–1.31 (11H, m), 1.32–1.41 (1H, m), 1.51–1.59 (1H, m), 1.75–1.82 (2H, m), 1.98–2.04 (1H, m), 2.08–2.14 (1H, m), 2.24–2.31 (1H, m), 4.90–5.03 (2H, m), 5.42 (1H, dd, $J = 7.0$ and 7.2 Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 20.7, 22.6, 27.2, 29.1, 29.3, 29.8, 31.8, 33.5, 45.4, 74.3, 78.5, 98.7, 205.8; MS m/z 208 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$ 208.1821 (M^+), found 208.1824.

(1*R**, 2*R**)-1-Allenyl-2-heptylcyclobutanol (**II-3b**)

By following the same procedure described for **II-3a**, the allenic alcohol **II-3b** was prepared from **II-2b**: yield 89%; colorless oil; IR (neat) 3390, 1950 cm^{-1} ; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.01–1.09 (1H, m), 1.15–1.30 (11H, m), 1.40–1.47 (1H, m), 1.77–1.84 (1H, m), 1.92–1.99 and 2.10–2.15 (each 1H, each m), 2.07 (1H, br s), 2.30–2.38 (1H, m), 4.90–5.03 (2H, m), 5.42 (1H, t, $J = 6.5$ Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 18.9, 22.6, 27.2, 29.2, 29.7, 31.0, 31.8, 33.6, 49.3, 74.9, 78.5, 94.0, 206.3; MS m/z 208 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$ 208.1821 (M^+), found 208.1824.

General Procedure for Intermolecular Cascade Carbopalladation—Ring Expansion Reaction. Procedure for the Reaction of **II-3a** and **II-4a** (Scheme II-3)

A slurry of the allenylcyclobutanol **II-3a** (50 mg, 0.24 mmol), iodobenzene **II-4a** (0.134 mL, 1.2 mmol), K_2CO_3 (166 mg, 1.2 mmol) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (27.6 mg, 0.024 mmol) in DMF (10 mL) was stirred for 12 h at 80 $^\circ\text{C}$. The reaction mixture was diluted with water and extracted with Et_2O . The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (99:1 v/v) as eluent to give the cyclopentanone **II-5a** (17.3 mg, 25%) as a colorless oil from the first fraction and **II-6a** (5.2 mg, 8%) as a colorless oil from the second fraction.

(*E*)-3-Heptyl-2-(1-phenylethylidene)cyclopentanone (**II-5a**)

IR (neat) 1710 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.85 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 0.90–1.28 (12H, m), 1.66–1.75 and 1.82–1.95 (each 1H, each m), 2.25–2.50 (2H, m), 2.47 (3H, s),

2.83–2.92 (1H, m), 7.08–7.40 (5H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 21.2, 22.6, 24.0, 27.0, 28.9, 29.0, 31.7, 34.0, 37.6, 40.2, 126.9, 127.5, 128.0, 128.5, 138.1, 144.0, 148.7, 209.9; MS m/z 284 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}$ 284.2139 (M^+), found 284.2137.

(Z)-3-Heptyl-2-(1-phenylethylidene)cyclopentanone (II-6a)

IR (neat) 1720 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.86 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 0.98–1.47 (12H, m), 1.55–2.07 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.12–2.43 (2H, m), 3.02–3.12 (1H, m), 7.07–7.42 (5H, m); MS m/z 284 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}$ 284.2139 (M^+), found 284.2159.

(E)-3-Heptyl-2-[1-(4-nitrophenyl)ethylidene]cyclopentanone (II-5b)

Yield 14%; colorless oil; IR (neat) $1710, 1530, 1340\text{ cm}^{-1}$; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.84 (3H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 0.89–1.47 (12H, m), 1.70–1.82 and 1.83–2.04 (each 1H, each m), 2.24–2.43 (2H, m), 2.47 (3H, m), 2.74–2.86 (1H, m), 7.34–8.37 (4H, m); MS m/z 239 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ 329.1989 (M^+), found 329.2036.

(Z)-3-Heptyl-2-[1-(4-nitrophenyl)ethylidene]cyclopentanone (II-6b)

Yield 6%; colorless oil; IR (neat) $1710, 1530, 1350\text{ cm}^{-1}$; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.84 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 0.90–1.40 (12H, m), 1.48–1.95 (2H, m), 2.22–2.42 (2H, m), 2.44 (3H, s), 3.02–3.17 (1H, m), 7.37–8.39 (4H, m); MS m/z 329 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ 329.1989 (M^+), found 329.2026.

(E)-3-Heptyl-2-[1-(4-methylphenyl)ethylidene]cyclopentanone (II-5c)

Yield 56%; colorless oil; IR (neat) 1700 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.86 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 0.90–1.29 (12H, m), 1.65–1.76 and 1.82–1.94 (each 1H, each m), 2.22–2.47 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.86–2.94 (1H, m), 7.06–7.20 (4H, m); MS m/z 298 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}$ 298.2295 (M^+), found 298.2294.

3-Heptyl-2-[1-(4-methylphenylvinyl)]cyclopentanone (II-7c)

Yield 23%; colorless oil; IR (neat) 1740 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.15–1.50 (12H, m), 1.51–1.65 (1H, m), 2.05–2.25 (3H, m), 2.30 (3H, s), 2.32–2.42 (1H, m), 2.82 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 5.05 and 5.39 (each 1H, each s), 7.06–7.12 (4H, m); MS m/z 298 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}$ 298.2295 (M^+), found 298.2269.

(E)-3-Heptyl-2-[1-(1-naphthyl)ethylidene]cyclopentanone (II-5d)

Yield 58%; colorless oil; IR (neat) 1710 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.73–1.25 (15H, m), 1.71–1.83 and 1.84–1.97 (each 1H, each m), 2.25–2.49 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.75–2.84 (1H, m), 7.14–7.88 (7H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 21.5, 22.5, 24.0, 27.0, 28.9, 31.7, 33.1, 34.0, 38.1, 41.1, 123.1, 124.7, 125.4, 125.7, 126.6, 127.8, 128.8, 138.1, 144.0, 148.7, 209.9; MS m/z 334 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}$ 334.2295 (M^+), found 334.2322.

(Z)-3-Heptyl-2-[1-(1-naphthyl)ethylidene]cyclopentanone (II-6d)

Yield 17%; colorless oil; IR (neat) 1715 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.25–1.70 (12H, m), 1.85–2.08 (2H, m), 2.08–2.41 (2H, m), 2.25 (3H, s), 3.18–3.29 (1H, m), 7.03–7.86 (7H, m); MS m/z 334 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}$ 334.2295 (M^+), found 334.2276.

3-Heptyl-2-(1-phenylvinyl)cyclopentanone (II-7a)

Yield 37%; colorless oil; IR (neat) 1745 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.01–1.50 (12H, m), 1.50–1.62 (1H, m), 2.03–2.32 (3H, m), 2.35–2.50 (1H, m), 2.82 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 5.08 and 5.41 (each 1H, each s), 7.10–7.32 (5H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.1, 22.6, 26.9, 27.2, 29.1, 29.6, 31.8, 34.5, 38.5, 42.4, 64.0, 117.3, 127.1, 127.2, 127.6, 128.4, 141.5, 146.1, 218.6; MS m/z 284 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}$ 284.2139 (M^+), found 284.2154.

Experiments in Chapter II-2

5-*t*-Butyldiphenylsiloxy-2-pentanone (II-17)

To a stirred solution of 5-hydroxy-2-pentanone (9.60 mL, 94.7 mmol), imidazole (7.62 g, 112 mmol), and a catalytic amount of DMAP in DMF (120 mL) was added dropwise TBDPSCI (28.6 mL, 98.0 mmol) at rt and stirring was continued for 2 h. The reaction mixture was diluted with water and extracted with Et₂O. The combined extracts were washed with 1 N HCl, saturated aqueous NaHCO₃ and NaCl. The residue upon workup chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (95:5 v/v) as eluent to give the silyl ether **II-17** (32.2 g, 99%) as a colorless oil: IR (neat) 1710 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (9H, s), 1.81 (2H, tt, *J* = 7.2 and 7.5 Hz), 2.08 (3H, s), 2.50 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 3.66 (2H, t, *J* = 7.2 Hz), 7.21–7.71 (10H, m); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 19.1, 26.6, 29.8, 40.1, 53.4, 63.0, 127.8, 130.0, 134.0, 135.5, 209.3; MS *m/z* 283 (M⁺–57); Anal. calcd for C₂₁H₂₈O₂Si : C, 74.07; H, 8.29. found C, 73.83; H, 8.15.

5-*t*-Butyldiphenylsiloxy-2-cyclopropylidenepentane (II-18)

To a stirred suspension of NaH (5.57 g, 60% of oil suspension, 139.2 mmol) in THF (200 mL) was added cyclopropyltriphenylphosphonium bromide (53.35 g, 139.2 mmol) at rt. After the mixture had been stirred for 10 h at 62 °C, a solution of the silyl ether **II-17** (36.46 g, 107.1 mmol) in THF (80 mL) was added dropwise, and the stirring was continued for 3 h at the same temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with Et₂O. The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (99:1 v/v) as eluent to give the cyclopropylidene derivative **II-18** (36.0 g, 89%) as a colorless oil: IR 1640 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.88–1.02 (4H, m), 1.07 (9H, s), 1.76 (5H, m), 2.24 (2H, t, *J* = 7.5 Hz), 3.70 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 7.33–7.70 (10H, m); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 1.4, 2.9, 19.2, 20.7, 26.9, 30.7, 32.9, 64.0, 115.4, 124.0, 127.5, 129.7, 134.4, 135.9; MS *m/z* 283 (M⁺–57); Anal. calcd for C₂₄H₃₂OSi: C, 79.06; H, 8.85. found C, 78.93; H, 8.98.

2-(3-*t*-Butyldiphenylsiloxypropyl)-2-methylcyclobutanone (**II-19**)

To a stirred solution of the cyclopropylidene derivative **II-18** (18.0 g, 50.6 mmol), NMO (13.7 g, 101 mmol) in MeCN-H₂O-*t*-BuOH (6:1:2 v/v, 200 mL) was added a catalytic amount of OsO₄ at rt and stirring was continued for 20 h. The reaction mixture was added aqueous Na₂S₂O₃ and further stirring was continued for 1 h, the mixture was extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with 1 N HCl, saturated aqueous NaHCO₃ and NaCl. To a solution of the workup in AcOEt (150 mL) was added a catalytic amount of AMBERLYST 15 and stirring was continued for 3 h. The reaction mixture was filtered through Celite and the residue upon evaporation was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (85:15 v/v) as eluent to give the cyclobutanone **II-19** (16.4 g, 83%) as a colorless oil: IR (neat) 1770 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.04 (9H, s), 1.18 (3H, s), 1.50–1.71 (4H, m), 1.72–1.98 (2H, m), 2.91–3.06 (2H, m), 3.67 (2H, t, *J* = 6.8 Hz), 7.30–7.70 (10H, m); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 18.5, 19.8, 23.5, 26.4, 31.6, 41.4, 63.3, 77.1, 127.1, 129.0, 134.2, 135.4, 213.5; MS *m/z* 323 (*M*⁺–57); Anal. calcd for C₂₄H₃₂O₂Si: C, 75.74; H, 8.47. found: C, 75.64; H, 8.37.

[(1*R**,2*R**) and (1*S**,2*R**)]-2-(3-*t*-Butyldiphenylsiloxypropyl)-2-methyl-1-[3-(2*H*-2-tetrahydropyranyloxy)-1-propynyl]cyclobutanols (**II-20a** and **II-20b**)

To a stirred solution of tetrahydro-2-(2-propynyloxy)-2*H*-pyran (26.6 mL, 189.2 mmol) in THF (300 mL) was added TMEDA (19.0 mL, 126 mmol) and a 1.5 M solution of BuLi in THF (84.1 mL, 126.1 mmol) was added dropwise at –78 °C. After stirring was continued for 1 h, a solution of the cyclobutanone **II-19** (12.0 g, 31.5 mmol) in THF (50 mL) was added dropwise to this reaction mixture at the same temperature, and stirring was continued for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with Et₂O. The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (90:10 v/v) as eluent to give the propargylic alcohols **II-20a** (7.36 g, 45%) and **II-20b** (4.09 g, 25%) as a colorless oil. **II-20a**: colorless oil; IR (neat) 3450, 2250 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.06 (9H, s), 1.10 (3H, s), 1.45–1.70 (12H, m), 1.70–1.83 (1H, m), 2.10–2.30 (2H, m), 3.43–3.50, 3.75–3.85 (each 1H, each m), 3.61–3.70 (2H, m), 4.21–4.30 (2H, m), 4.74–4.82 (1H, m), 7.32–7.70 (10H, m); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 18.8, 18.9, 19.1, 19.2, 25.3, 26.9, 27.6, 30.2, 33.9, 35.4, 47.3,

54.3, 62.1, 64.7, 72.4, 81.9, 87.9, 96.7, 127.8, 129.7, 134.3, 135.8; MS m/z 520 (M^+). Anal. Calcd for $C_{32}O_{44}O_4Si$: C, 73.80; H, 8.52. Found: C, 73.55; H, 8.33. **II-20b**: colorless oil; IR (neat) 3440, 2250 cm^{-1} ; 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.04 (9H, s), 1.17 (3H, s), 1.40–1.90 (13H, m), 2.04–2.13, 2.30–2.40 (each 1H, each m), 3.43–3.55, 3.83–3.90 (each 1H, each m), 3.61–3.82 (2H, m), 4.35–4.40 (2H, m), 4.80–4.88 (1H, m), 7.30–7.75 (10H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 18.6, 18.8, 23.4, 23.5, 25.3, 26.9, 27.6, 30.3, 33.7, 35.4, 47.2, 54.5, 62.0, 64.8, 72.4, 81.9, 87.7, 96.6, 127.5, 129.7, 134.3, 135.8; MS m/z 520 (M^+). Anal. Calcd for $C_{32}H_{44}O_4Si$: C, 73.80; H, 8.52. Found: C, 73.65; H, 8.52.

[(1*S,2*R**) and (1*R**,2*R**)]-1-Allenyl-2-(3-*t*-butyldiphenylsiloxypropyl)-2-methylcyclobutanols (II-21a and II-21b)**

To a stirred suspension of a 1.0 M solution of LAH in THF (13.8 mL, 13.8 mmol) in Et_2O (150 mL) was added dropwise the solution of propargylic alcohol **II-20a** (6.00 g, 11.5 mmol) in Et_2O (30 mL) at rt. After being refluxed for 2 h, the reaction mixture was treated with the minimum amount of cold water, and filtered through Celite. The residue upon evaporation of the solvent was chromatographed with hexane–AcOEt (98:2 v/v) as eluent to give the allenic alcohol **II-21a** (3.48 g, 87%) as a colorless oil: yield 89%; colorless oil; IR (neat) 3400, 1960 cm^{-1} ; 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.07 (9H, s), 1.15 (3H, s), 1.28–1.35 (1H, m), 1.37–1.52 (5H, m), 1.87 (1H, s), 2.02–2.09 (1H, m), 2.11–2.16 (1H, m), 3.62 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.83–4.96 (2H, m), 5.42 (1H, dd, $J = 7.4$ and 7.6 Hz), 7.31–7.66 (10H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 19.2, 19.6, 26.6, 26.8, 27.6, 31.7, 34.5, 47.6, 64.4, 75.6, 78.8, 95.5, 127.7, 129.7, 134.2, 135.8, 205.9; MS m/z 363 ($M^+ - 57$). Anal. Calcd for $C_{27}H_{36}O_2Si$: C, 77.09; H, 8.63. Found: C, 76.71; H, 8.69.

By following the same procedure, the allenic alcohol **II-21b** was prepared from **II-20b**: yield 87%; colorless oil; IR (neat) 3450, 1960 cm^{-1} ; 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.99 (3H, s), 1.05 (9H, s), 1.28–1.33 (1H, m), 1.45–1.52 (3H, m), 1.60–1.64 (1H, m), 1.68–1.74 (1H, m), 1.89–1.95 (1H, m), 2.09 (1H, s), 2.16–2.22 (1H, m), 3.64 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.81–4.94 (2H, m), 5.35 (1H, dd, $J = 7.4$ and 7.6 Hz), 7.31–7.68 (10H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 19.2, 22.0, 26.9, 27.6, 30.9, 31.4, 47.0, 64.5, 76.7, 78.4, 96.0, 127.8, 129.7, 134.1, 135.8,

206.3; MS m/z 363 (M^+ -57). Anal. Calcd for $C_{27}H_{36}O_2Si$: C, 77.09; H, 8.63. Found: C, 77.00; H, 8.59.

[(1*S,2*R**) and (1*R**,2*R**)]-1-Allenyl-2-(3-hydroxypropyl)-2-methylcyclobutanols (II-22a and II-22b).**

To a stirred solution of the allenic alcohol **II-21a** (500 mg, 1.19 mmol) in THF (10 mL) was added a 1 M solution of TBAF in THF (3.00 mL, 3.00 mmol) at rt, and stirring was continued for 3 h at the same temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with CH_2Cl_2 . The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (60:40 v/v) as eluant to give the diol **II-22a** (200 mg, 99%) as a colorless oil: IR (neat) 3400, 1965 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.18 (3H, s), 1.30–1.58 (7H, m), 1.78 (1H, br s), 2.06–2.13 (2H, m), 3.53 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.88–5.03 (2H, m), 5.46 (1H, dd, J = 7.6 and 7.2 Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 19.5, 26.5, 27.5, 31.2, 34.3, 47.4, 63.1, 75.4, 78.4, 95.3, 205.9; MS m/z 154 (M^+ -28). Anal. Calcd for $C_{11}H_{18}O_2$: C, 72.49; H, 9.95. Found: C, 72.33; H, 9.60.

By following the same procedure, the diol **II-22b** was prepared from **II-21b**: yield 99%; colorless oil; IR (neat) 3350, 1960 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.04 (3H, s), 1.33–1.43 (1H, m), 1.45–1.60 (3H, m), 1.72–1.82 (2H, m), 1.89–1.99 (1H, m), 2.19–2.28 (1H, m), 2.31 (1H, br s), 2.68 (1H, br s), 3.60–3.67 (2H, m), 4.84–4.96 (2H, m), 5.35 (1H, dd, J = 7.1 and 6.8 Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 22.1, 27.5, 28.1, 30.6, 31.6, 46.8, 63.1, 76.8, 78.3, 96.0, 206.3; MS m/z 154 (M^+ -28). Anal. Calcd for $C_{11}H_{18}O_2$: C, 72.49; H, 9.95. Found: C, 72.20; H, 9.82.

(1*S,2*R**)-1-Allenyl-2-methyl-2-(3-oxopropyl)cyclobutanol (II-23)**

To a stirred solution of the diol **II-22a** (367 mg, 2.01 mmol) in DMSO– Et_3N – CH_2Cl_2 (5:3:3 v/v, 20 mL) was added SO_3 -pyridine (1.92 g, 12.1 mmol) at rt, and stirring was continued for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with Et_2O . The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (9:1 v/v) as eluent to give the aldehyde **II-23** (266 mg, 75%) as a colorless oil: IR (neat) 3430, 1960, 1720 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.18 (3H, s), 1.30–1.42 and 1.44–1.55 (each 1H, each m),

1.67–1.78 (2H, m), 1.95 (1H, s), 2.10–2.24 (2H, m), 2.35–2.42 (2H, m), 4.90–5.06 (2H, m), 5.44 (1H, dd, $J = 7.6$ and 7.8 Hz), 9.80 (1H, s); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 19.5, 26.3, 30.1, 31.6, 39.3, 47.0, 75.1, 78.9, 95.2, 202.9, 205.9; MS m/z 152 ($\text{M}^+ - 28$); HRMS calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2$ 152.0837 ($\text{M}^+ - 28$), found 152.0849.

(1S*, 2R*)-1-Allenyl-2-[(Z)-4-iodo-3-butenyl]-2-methylcyclobutanol (II-24a)

To a stirred suspension of iodomethyltriphenylphosphorane (2.04 g, 3.85 mmol) in THF (30 mL) was added a 1.0 M solution of $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ (3.85 mL, 3.85 mmol), and then HMPA (3 mL) was added at -78°C . After stirring was continued for 2 min, a solution of the aldehyde **II-23** (266 mg, 1.48 mmol) was added dropwise to the reaction mixture at the same temperature, and stirring was continued for 20 min at the same temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with Et_2O . The combined extracts were washed with saturated aqueous NH_4Cl and NaCl . The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (97:3 v/v) as eluent to give the *Z*-iodoalkene **II-24a** (316 mg, 75%) as a colorless oil: IR (neat) 3450, 1960 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (3H, s), 1.37–1.46 (1H, m), 1.47–1.53 (3H, m), 1.91 (1H, br s), 2.04–2.18 (4H, m), 4.90–5.06 (2H, m), 5.43 (1H, dd, $J = 7.0$ and 6.5 Hz), 6.18–6.24 (2H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 19.5, 26.6, 30.1, 31.9, 36.5, 47.7, 75.3, 79.2, 82.2, 95.6, 141.6, 205.9; MS m/z 276 ($\text{M}^+ - 28$); HRMS calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{OI}$ 276.0009 ($\text{M}^+ - 28$), found 275.9998.

(1R*, 2R*)-1-Allenyl-2-(3-hydroxypropyl)-2-methyl-1-triethylsiloxycyclobutane (II-25)

To a stirred solution of the diol **II-22b** (100 mg, 0.549 mmol), NEt_3 (382 mL, 2.75 mmol), and a catalytic amount of DMAP in CH_2Cl_2 (10 mL) was added dropwise benzoyl chloride (0.076 mL, 0.659 mmol) at 0°C and stirring was continued for 2 h. The reaction mixture was diluted with water and extracted with Et_2O . The combined extracts were washed with 1 N HCl , saturated aqueous NaHCO_3 and NaCl . To a solution of the residue upon workup in CH_2Cl_2 (5 mL) were added Et_3N (0.183 mL, 1.32 mmol) and TESOTf (0.149 mL, 0.659 mmol) at 0°C . After stirring was continued for 1 h at the same temperature, the reaction mixture was diluted with water and extracted with CH_2Cl_2 . The combined extracts were washed with saturated NaHCO_3 and NaCl .

To a solution of the workup in MeOH (5 mL) was added K_2CO_3 (150 mg, 1.08 mmol) at rt. After stirring was continued for 5 h at the same temperature, the reaction mixture was diluted with water and extracted with Et_2O . The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (95:5 v/v) as eluent to give the silyl ether **II-25** (122 mg, 82%) as a colorless oil: IR (neat) 3400, 1980 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.55, (6H, q, $J = 7.5$ Hz), 0.94 (9H, t, $J = 7.5$ Hz), 0.96 (3H, s), 1.17–1.28 (1H, m), 1.38 (1H, s), 1.45–1.78 (5H, m), 1.93 and 2.27 (each 1H, each m), 3.64 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.74–4.90 (2H, m), 5.17 (1H, dd, $J = 7.0$ and 6.5 Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 6.0, 6.9, 21.7, 27.5, 28.3, 30.2, 32.1, 47.8, 63.9, 76.7, 95.9, 206.8; MS m/z 296 (M^+); HRMS calcd for $C_{17}H_{32}O_2Si$ 296.2170 (M^+), found 296.2152.

(1*R,2*S**)-1-Allenyl-2-(3-oxopropyl)-2-methyl-1-triethylsiloxycyclobutane (II-26)**

By following the same procedure described for **II-23**, the aldehyde **II-26** was prepared from **II-25**: yield 80%; colorless oil; IR (neat) 1960, 1730 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.56 (6H, q, $J = 7.5$ Hz), 0.90–0.97 (12H, m), 1.21–1.31 (1H, m), 1.53–1.62 and 1.70–1.81 (each 1H, each m), 1.93–2.15 (2H, m), 2.24–2.45 (2H, m), 2.50–2.63 (1H, m), 4.73–4.90 (2H, m), 5.17 (1H, dd, $J = 6.5$ and 7.2 Hz), 9.80 (1H, t, $J = 2.3$ Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 6.0, 6.9, 21.6, 27.5, 28.7, 30.4, 40.4, 47.4, 76.9, 77.9, 95.7, 203.8, 206.8; MS m/z 295 ($M^+ + 1$); HRMS calcd for $C_{17}H_{31}O_2Si$ 295.2091 ($M^+ + 1$), found 295.2113.

(1*R,2*R**)-1-Allenyl-2-[(*Z*)-4-iodo-3-butenyl]-2-methyl-1-triethylsiloxycyclobutane (II-27)**

By following the same procedure described for **II-24a**, the *Z*-iodoalkene **II-27** was prepared from **II-26**: yield 80%; colorless oil; IR (neat) 1960 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.56 (6H, q, $J = 7.5$ Hz), 0.93 (9H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.01 (3H, s), 1.18–1.28 (1H, m), 1.50–1.69 (2H, m), 1.71–1.85 (1H, m), 1.88–2.04 (1H, m), 2.05–2.20 (2H, m), 2.20–2.32 (1H, m), 4.75–4.90 (2H, m), 5.20 (1H, dd, $J = 6.5$ and 7.2 Hz), 6.15 and 6.22 (each 1H, each dd, $J = 6.9$ and 9.0 Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 6.1, 6.9, 21.6, 27.2, 30.4, 30.7, 34.3,

48.0, 76.7, 78.0, 81.6, 95.9, 142.5, 206.8; MS m/z 390 ($M^+ - 28$); HRMS calcd for $C_{16}H_{27}OI$ 390.0873 ($M^+ - 28$), found 390.0844.

(1R*,2R*)-1-Allenyl-1-[(Z)-4-iodo-3-butenyl]-2-methylcyclobutanol (II-24b)

To a stirred solution of the Z-iodoalkene **II-27** (45.0 mg, 0.108 mmol) in THF (10 mL) was added TBAF-AcOH (1:1 mol/mol) at rt, and stirring was continued for 2 h. The reaction mixture was diluted with water and extracted with Et_2O . The combined extracts were washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ and NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane-AcOEt (97:3 v/v) as eluent to give the Z-iodoalkene **II-24b** (26.0 mg, 79%) as a colorless oil: IR (neat) 3450, 1960 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.24 (3H, s), 1.35–1.44 (1H, m), 1.62–1.70 (2H, m), 1.78–1.88 (2H, m), 1.92–2.02 (1H, m), 2.07–2.16 (2H, m), 2.19–2.29 (1H, m), 4.88–5.01 (2H, m), 5.38 (1H, dd, $J = 7.0$ and 6.4 Hz), 6.13–6.24 (2H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 22.0, 27.5, 30.2, 31.1, 33.7, 47.0, 76.6, 78.8, 82.3, 96.0, 141.9, 206.1; MS m/z 276 ($M^+ - 28$); HRMS calcd for $C_{10}H_{13}OI$ 276.0009 ($M^+ - 28$), found 276.0025.

(1S*,2R*)-1-Allenyl-2-methyl-2-(4-oxobutyl)cyclobutanol (II-29a)

To a stirred solution of (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride (1.19 g, 3.42 mmol) in THF (20 mL) was added a 1.0 M solution of $NaN(TMS)_2$ (3.42 mL, 3.42 mol) at rt. After stirring was continued for 10 min, a solution of the aldehyde **II-23** (204 mg, 1.14 mmol) was added dropwise to the reaction mixture at $-78\text{ }^\circ C$. After stirring was continued for 20 min at $0\text{ }^\circ C$, the reaction mixture was diluted with water and extracted with Et_2O . The combined extracts were washed with saturated aqueous NH_4Cl and NaCl. To a solution of the residue upon workup in aqueous acetone (5 mL) was added a catalytic amount of CSA at rt and stirring was continued for 10 h at the same temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with Et_2O . The combined extracts were washed with saturated aqueous $NaHCO_3$ and NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane-AcOEt (9:1 v/v) as eluent to give the aldehyde **II-29a** (81.0 mg, 70%) as a colorless oil: IR (neat) 3450, 1960, 1720 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (3H, s), 1.30–1.62 (6H, m), 1.99 (1H, br s), 2.04–2.21 (2H, m), 2.34–2.43 (2H, m), 4.90–5.02 (2H, m), 5.43 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 9.76 (1H, s); ^{13}C -NMR

(75 MHz, CDCl₃) δ 16.9, 19.2, 26.4, 31.9, 38.0, 44.3, 46.8, 75.4, 78.7, 95.5, 202.9, 205.6; MS m/z 166 (M^+ -28); HRMS calcd for C₁₀H₁₄O₂ 166.0994 (M^+ -28), found 166.0980.

(1S*,2R*)-1-Allenyl-2-[(Z)-5-iodo-4-butenyl]-2-methylcyclobutanol (II-30a)

By following the same procedure described for **II-24a**, the Z-iodoalkene **II-30a** was prepared from **II-29a**: yield 79%; colorless oil; IR (neat) 3400, 1950 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (3H, s), 1.23–1.54 (6H, m), 1.92 (1H, br s), 2.01–2.19 (4H, m), 4.92–5.03 (2H, m), 5.47 (1H, t, J = 6.8 Hz), 6.13–6.26 (2H, m); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 19.6, 22.9, 26.7, 31.9, 35.3, 38.1, 47.8, 75.5, 79.1, 82.5, 95.6, 141.4, 205.9; MS m/z 163 (M^+ -155); HRMS calcd for C₁₁H₁₅O 163.1123 (M^+ -155), found 163.1169.

(1R*,2R*)-1-Allenyl-2-methyl-2-(4-oxobutyl)cyclobutanol (II-29b)

By following the same procedure described for **II-29a**, the aldehyde **II-29b** was prepared from **II-26**: yield 66%; colorless oil; IR (neat) 3450, 1960, 1730 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.01 (3H, s), 1.26–1.76 (6H, m), 1.84–1.96 (1H, m), 2.12–2.23 (2H, m), 2.40–2.46 (2H, m), 4.82–4.95 (2H, m), 5.32 (1H, t, J = 6.6 Hz), 9.74 (1H, s); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 17.0, 21.9, 27.6, 30.8, 35.2, 44.4, 47.0, 76.7, 78.5, 96.0, 203.3, 206.1; MS m/z 166 (M^+ -28); HRMS calcd for C₁₀H₁₄O₂ 166.0994 (M^+ -28), found 166.0991.

(1R*,2R*)-1-Allenyl-2-[(Z)-5-iodo-4-butenyl]-2-methylcyclobutanol (II-30b)

By following the same procedure described for **II-24a**, the Z-iodoalkene **II-30b** was prepared from **II-29b**: yield 53%; colorless oil: IR (neat) 3400, 1950 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (3H, s), 1.28–1.48 (3H, m), 1.54–1.63 (2H, m), 1.71–1.86 (2H, m), 1.90–2.01 (1H, m), 2.12–2.27 (3H, m), 4.87–4.99 (2H, m), 5.37 (1H, t, J = 6.4 Hz), 6.16–6.25 (2H, m); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 22.1, 22.9, 27.4, 31.0, 35.1, 35.4, 47.2, 78.6, 78.7, 82.5, 96.0, 141.5, 206.1; MS m/z 163 (M^+ -155); HRMS calcd for C₁₁H₁₅O 163.1123 (M^+ -155), found 163.1136.

General Procedure for Intramolecular Cascade Insertion—Ring Expansion Reaction (entry 4 in Table II-3)

A slurry of the *Z*-iodoalkene **II-24a** (27.8 mg, 0.094 mmol), Ag₂CO₃ (50.0 mg, 0.181 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (21.4 mg, 0.0185 mmol) in toluene (50 mL) was stirred for 16 h at 80 °C. The reaction mixture was diluted with water and extracted with Et₂O. The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (99:1 v/v) as eluent to give the cyclopentanone **II-31** (10.1 mg, 63%) as a colorless oil.

2,7-Dimethylbicyclo[5.3.0]dec-1,3-en-10-one (II-31) (entry 4 in Table II-3)

Colorless oil; IR (neat) 1690 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.02 (3H, s), 1.57–1.74 (4H, m), 2.30 (3H, s), 2.35–2.54 (4H, m), 5.86 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 6.06 (1H, dt, *J* = 4.5 and 10.0 Hz); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.0, 22.0, 28.4, 35.8, 37.1, 38.1, 44.4, 131.8, 140.0, 141.3, 142.0, 208.8; MS *m/z* 176 (M⁺); HRMS calcd for C₁₂H₁₆O 176.1202 (M⁺), found 176.1220.

(1*R, 7*R**, 11*R**, 17*R**)-7,17-Dimethyl-2,12-dimethylenetricyclo[15.3.0.0^{7,11}]-icos-3,13-diene-10,20-dione (II-32) (entry 5 in Table II-3)**

Colorless oil; IR (neat) 1730 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.25–1.46 (4H, m), 1.50–1.76 (4H, m), 2.10–2.22 (2H, m), 2.23–2.45 (6H, m), 2.45–2.60 (2H, m), 4.96 and 4.98 (each 1H, each d, *J* = 2.0 Hz), 5.68 and 5.77 (each 2H, each d, *J* = 12.0 Hz); MS *m/z* 352 (M⁺); HRMS calcd for C₂₄H₃₂O₂ 352.2402 (M⁺), found 352.2392.

(1*R, 8*R**)-8-Methyl-2-methylenebicyclo[6.3.0]undec-3-en-10-one (II-36a) (entry 1 in Table II-4)**

Colorless oil; IR (neat) 1740 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.82 (3H, s), 1.46–1.67 (3H, s), 1.72–1.84 (1H, m), 1.85–1.99 (2H, m), 2.16–2.38 (3H, m), 2.50–2.66 (1H, m), 3.53 (1H, s), 5.11 (1H, s), 5.27 (1H, s), 5.41–5.53 (1H, dt, *J* = 7.3 and 11.7 Hz), 6.13 (1H, dd, *J* = 2.1 and 11.7 Hz); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.8, 22.9, 25.8, 31.9, 36.1, 37.8, 42.8, 60.1,

119.6, 126.6, 135.1, 140.4, 216.7; MS m/z 190 (M^+); HRMS calcd for $C_{13}H_{18}O$ 190.1357 (M^+), found 150.1339.

2,8-Dimethylbicyclo[6.3.0]undec-1,3-diene-11-one (II-37)

(entry 2 or 6 in Table II-4)

Colorless oil; IR (neat) 1700 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.05 (3H, s), 1.21–1.39 (1H, m), 1.40–1.52 (2H, m), 1.62–1.74 (2H, m), 1.74–1.86 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.20–2.47 (4H, m), 5.68 (1H, dt, $J = 8.3$ and 11.3 Hz), 6.10 (1H, d, $J = 11.3$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 19.5, 20.1, 26.7, 29.7, 34.9, 36.6, 38.7, 43.9, 131.1, 132.7, 139.7, 209.4; MS m/z 190 (M^+); HRMS calcd for $C_{13}H_{18}O$ 190.1357 (M^+), found 150.1346.

(1*R, 8*R**)-2,8-Demethylbicyclo[6.3.0]undec-2,4-diene-10-one (II-38)**

(entry 2 in Table II-4)

Colorless oil; IR (neat) 1740 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.96 (3H, s), 1.07–1.33 (2H, m), 1.48–1.81 (2H, m), 1.79 (3H, s), 1.85–2.05 (2H, m), 2.12–2.38 (2H, m), 2.79 (1H, s), 5.72 (1H, dd, $J = 8.6$ and 11.0 Hz), 5.89 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.96 (1H, s); MS m/z 190 (M^+); HRMS calcd for $C_{13}H_{18}O$ 190.1357 (M^+), found 150.1377.

(1*S, 8*R**)-8-Methyl-2-methylenebicyclo[6.3.0]undec-3-en-10-one (II-36b)**

(entry 5 in Table II-4)

Colorless oil; IR (neat) 1740 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.05 (3H, s), 1.34–1.45 (2H, m), 1.63–1.75 (2H, m), 1.76–1.85 (1H, m), 1.85–1.95 (1H, m), 1.99–2.07 (1H, m), 2.16–2.26 (1H, m), 2.29–2.40 (1H, m), 2.42–2.54 (1H, m), 3.14 (1H, s), 4.52 (1H, s), 5.09 (1H, s), 5.50–5.58 (1H, dt, $J = 8.5$ and 12.0 Hz), 6.18 (1H, dd, $J = 1.9$ and 12.0 Hz); MS m/z 190 (M^+); HRMS calcd for $C_{13}H_{18}O$ 190.1357 (M^+), found 150.1338.

Experiments in Chapter II-3

(1*R**, 2*R**)-1-(1-Methylallenyl)-2-phenylcyclobutanol (II-48)

A suspension of powdered aluminum (278 mg, 10.3 mmol) and mercuric chloride (112 mg, 0.414 mmol) in THF (30 mL) was refluxed for 30 minutes. After the mixture was cooled to room temperature, 1-bromo-2-butyne **II-47** (1.37 g, 10.3 mmol) was added dropwise to the suspension and the mixture was stirred at same temperature for 6 h. The above propargyl aluminum reagent was added dropwise to the cyclobutanone **II-46**³⁴) (604 mg, 4.11 mmol) in Et₂O (40 mL) at 0 °C, and stirring was continued for 1 h. The reaction mixture was diluted with water and extracted with Et₂O. The combined extracts were washed with 10% HCl, saturated aqueous NaHCO₃ and saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane-AcOEt (95:5 v/v) as eluent to give the allenylcyclobutanol **II-48** (661 mg, 80%) as a colorless oil: IR (neat) 3525, 3400, 1950 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (1H, s), 1.73 (3H, t, *J* = 3.0 Hz), 2.03–2.13 (2H, m), 2.26–2.32 (1H, m), 2.39–2.43 (1H, m), 3.81 (1H, t, *J* = 8.5 Hz), 4.81 (1H, dq, *J* = 8.0 and 3.0 Hz), 4.85 (1H, dq, *J* = 10.0 and 3.0 Hz), 7.21–7.25 (2H, m), 7.29–7.35 (3H, m); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 13.6, 20.1, 31.9, 47.9, 77.0, 78.3, 104.5, 126.8, 128.5, 128.5, 128.8, 128.8, 138.9, 205.3; MS *m/z* 200 (M⁺); HRMS calcd for C₁₄H₁₆O (M⁺) 200.1202, found 200.1208.

(1*R**, 2*R**)-1-(1-Phenylallenyl)-2-phenylcyclobutanol (II-50)

By following the same procedure described for **II-48**, the allenylcyclobutanol **II-50** was prepared from **II-46** and **II-49**: yield 70%; colorless oil; IR (neat) 3530, 3400, 1930, 1600 cm⁻¹; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.71 (1H, bs), 2.18–2.15 (1H, m), 2.38–2.54 (3H, m), 4.03–4.06 (1H, m), 5.22 (1H, d, *J* = 11.5 Hz), 5.33 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 7.20–7.41 (8H, m), 7.52 (2H, dt, *J* = 5.1 and 0.9 Hz); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.1, 34.2, 48.6, 78.1, 80.2, 111.9, 126.9, 126.9, 128.0, 128.0, 128.3, 128.3, 128.4, 128.4, 129.0, 129.0, 133.9, 138.8, 207.9; MS *m/z* 262 (M⁺); HRMS calcd for C₁₉H₁₈O (M⁺) 262.1357, found 262.1349.

[(1*R,2*S**) and (1*S**,2*R**)]-1-(1-Methylallenyl)-2-(3-*t*-butyl-diphenylsiloxy-propenyl)-2-methylcyclobutanol (II-51a and II-51b)**

By following the same procedure described for **II-48**, the allenylcyclobutanol **II-51a** and **II-51b** was prepared from **II-19** and **II-47**; **II-51a**: yield 28%; colorless oil; IR (neat) 3447, 1956 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.05 (9H, s), 1.11 (3H, s), 1.25 (1H, br s), 1.33 (1H, dt, $J = 11.8$ and 4.6 Hz), 1.39–1.46 (2H, m), 1.46–1.58 (3H, m), 1.69 (3H, t, $J = 3.5$ Hz), 1.81 (1H, ddd, $J = 12.0, 9.5, 6.5$ Hz), 2.32 (1H, ddd, $J = 12.0, 9.5, 6.5$ Hz), 3.61–3.69 (2H, m), 4.69 (1H, dq, $J = 9.9$ and 3.1 Hz), 4.74 (1H, dq, $J = 9.9$ and 3.1 Hz), 7.35–7.43 (6H, m), 7.66 (4H, dt, $J = 6.5$ and 1.0 Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 14.7, 19.1, 19.7, 26.3, 26.8, 26.8, 26.8, 27.6, 30.5, 33.2, 47.4, 64.4, 75.7, 79.1, 102.0, 127.7, 127.7, 127.7, 127.7, 129.6, 129.6, 134.2, 134.2, 135.7, 135.7, 135.7, 135.7, 206.4; MS m/z 434 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}$ (M^+) 434.2642, found 434.2640; **II-51b**: yield 26%; colorless oil; IR (neat) 3550, 3450, 1950 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (3H, s), 1.06 (9H, s), 1.26 (1H, br s), 1.31 (1H, dt, $J = 10.7$ and 4.3 Hz), 1.39–1.51 (2H, m), 1.51–1.59 (1H, m), 1.64–1.78 (3H, m), 1.66 (3H, t, $J = 3.0$ Hz), 2.32–2.37 (1H, m), 3.66–3.68 (2H, m), 4.69 (1H, dq, $J = 9.8$ and 3.0 Hz), 4.76 (1H, dq, $J = 9.8$ and 3.0 Hz), 7.36–7.43 (6H, m), 7.67 (4H, d, $J = 7.0$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 14.6, 19.1, 21.7, 26.8, 26.8, 26.8, 27.6, 27.6, 29.7, 31.6, 46.7, 64.6, 75.6, 79.8, 102.2, 127.7, 127.7, 127.7, 127.7, 129.6, 129.6, 134.2, 134.2, 135.7, 135.7, 135.7, 135.7, 206.6; MS m/z 434 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{Si}$ (M^+) 434.2641, found for 434.2659.

General Procedure for Cascade Insertion–Ring Expansion Reaction. Procedure for the Reaction of II-48 and II-52a (entry 8 in Table II-5)

To a stirred solution of the allenylcyclobutanol **II-48** (28.5 mg, 0.142 mmol) in toluene (5 mL) was added iodobenzene **II-52a** (0.024 mL, 0.213 mmol), Ag_2CO_3 (78.0 mg, 0.283 mmol) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8.1 mg, 7.0 μmol) at room temperature. After stirring was continued for 2 h at 80 $^\circ\text{C}$, the reaction mixture was filtered through Celite. The residue upon work up was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (95:5 v/v) as eluent to give the cyclopentanone **II-53a** (31.5 mg, 80%) as a colorless oil.

Characterization Data for Table II-5

(2*R**, 3*R**)-2-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-3-phenylcyclopentanone (II-53a)

(entry 8 in Table II-5)

Colorless oil; IR (neat) 1730, 1600 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (3H, s), 2.10–2.20 (2H, m), 2.40–2.45 (2H, m), 3.22 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 0.6$ Hz), 5.01 (1H, s), 6.54 (2H, dt, $J = 7.8$ and 1.2 Hz), 7.06–7.13 (3H, m), 7.22–7.24 (2H, m), 7.30–7.33 (3H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 24.2, 24.2, 37.6, 54.9, 58.8, 118.9, 126.9, 127.1, 127.5, 127.5, 128.2, 128.2, 128.6, 128.6, 128.8, 128.8, 139.9, 142.5, 149.2, 221.9; MS m/z 276 (M^+); Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}$: C, 86.92; H, 7.29. found: C, 86.53; H, 7.16.

II-53a+II-54a (ratio of 60:40, entry 1 in Table II-5)

Colorless oil; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.95 (1.2H, s), 1.36 (1.8H, s), 2.10–2.45 (3.6H, m), 2.61–2.70 (0.4H, m), 3.22 (0.6H, t, $J = 9.0$ Hz), 3.58 (0.4H, dd, $J = 11.4$ and 6.9 Hz), 4.87 (0.6H, s), 5.01 (0.6H, s), 5.22 (0.4H, s), 5.34 (0.4H, s), 6.54 (2H, dt, $J = 6.9$ and 1.5 Hz), 7.04–7.13 (3H, m), 7.22–7.24 (2H, m), 7.30–7.33 (3H, m).

(2*R**, 3*R**)-2-Methyl-2-[1-(4-methoxyphenyl)vinyl]-3-phenylcyclopentanone

(II-53b) (entry 9 in Table II-5)

Colorless oil; IR (neat) 1730, 1600 cm^{-1} ; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (3H, s), 2.11–2.17 (2H, m), 2.38–2.42 (2H, m), 3.18 (1H, dd, $J = 11.5$ and 7.5 Hz), 3.72 (3H, s), 4.80 (1H, d, $J = 0.5$ Hz), 4.96 (1H, d, $J = 0.5$ Hz), 6.44 (2H, dt, $J = 5.4$ and 1.5 Hz), 6.58 (2H, dt, $J = 5.4$ and 1.2 Hz), 7.20–7.24 (2H, m), 7.27–7.32 (3H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 24.2, 24.3, 37.8, 55.0, 55.1, 59.0, 112.9, 112.9, 118.6, 127.1, 128.3, 128.3, 128.9, 128.9, 129.9, 129.9, 135.0, 140.0, 148.8, 158.7, 222.3; MS m/z 306 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (M^+) 306.1619, found 306.1601.

(2*R**, 3*R**)-2-Methyl-2-[1-(4-methylphenyl)vinyl]-3-phenylcyclopentanone

(II-53c) (entry 10 in Table II-5)

Colorless oil; IR (neat) 1738, 1603 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (3H, s), 2.12–2.18 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.39–2.44 (2H, m), 3.20 (1H, dd, $J = 11.1$ and 7.8 Hz), 4.82

(1H, s), 4.88 (1H, s), 6.43 (2H, dt, $J = 6.3$ and 3.3 Hz), 6.81 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.22–7.26 (2H, m), 7.28–7.36 (2H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 20.9, 24.1, 24.2, 37.7, 55.0, 58.9, 118.6, 127.0, 128.2, 128.2, 128.2, 128.2, 128.5, 128.5, 128.8, 128.8, 136.6, 139.6, 139.9, 149.1, 222.1; MS m/z 290 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}$ (M^+) 290.1671, found 290.1659.

[(2*R,3*R**) and (2*S**,3*R**)]-2-Methyl-2-[1-(4-methylphenyl)vinyl]-3-phenylcyclopentanone (II-53c+II-54c) (ratio of 94: 6, entry 10 in Table II-5)**

Colorless oil; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.94 (0.18, s), 1.34 (2.82H, s), 2.12–2.22 (2H, m), 2.25 (2.82H, s), 2.35 (0.18H, s), 2.39–2.44 (2H, m), 3.20 (1H, dd, $J = 11.1$ and 7.8 Hz), 4.82 (0.94H, d, $J = 0.6$ Hz), 5.00 (0.94H, d, $J = 0.6$ Hz), 6.43 (1.88H, dt, $J = 6.3$ and 3.3 Hz), 6.54 (0.12H, d, $J = 6.3$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.02–7.08 (0.12H, m), 7.11–7.17 (0.18H, m), 7.22–7.26 (1.88H, m), 7.28–7.36 (2.82H, m).

[(2*R,3*R**) and (2*S**,3*R**)]-2-Methyl-2-[1-(4-nitrophenyl)vinyl]-3-phenylcyclopentanone (II-53d) (entry 11 in Table II-5)**

Colorless oil; IR (neat) 1740, 1600, 1520, 1340, 860 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (3H, s), 2.23–2.39 (2H, m), 2.50–2.57 (2H, m), 3.27 (1H, dd, $J = 10.8$ and 7.5 Hz), 5.09 (1H, s), 5.11 (1H, s), 6.54 (2H, dt, $J = 9.0$ and 2.1 Hz), 7.18–7.21 (2H, m), 7.31–7.33 (3H, m), 7.88 (2H, dt, $J = 9.0$ and 2.1 Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 24.2, 24.3, 37.6, 54.7, 58.4, 120.4, 122.6, 122.6, 127.5, 128.6, 128.6, 128.6, 128.6, 129.4, 129.4, 139.5, 146.7, 148.2, 149.0, 220.9; MS m/z 321 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (M^+) 321.1364, found 321.1342.

[(2*R,3*R**) and (2*S**,3*R**)]-2-Methyl-2-[1-(1-naphthyl)vinyl]-3-phenylcyclopentanone (II-53e+II-54e) (ratio of 84:16, entry 12 in Table II-5)**

Colorless oil; IR (neat) 1740, 1620 cm^{-1} ; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (2.52H, s), 1.50 (0.48H, s), 2.10–2.24 (0.16H, m), 2.27–2.32 (0.84H, m), 2.41–2.50 (0.48H, m), 2.53–2.74 (2.52H, m), 3.27 (1H, m), 3.72–3.74 (0.16H, m), 4.99 (0.16H, s), 5.06 (0.16H, s), 5.11 (0.84H, s), 5.22 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 5.27 (0.84H, s), 6.92 (0.84H, t, $J = 4.2$ Hz), 7.24 (0.16H, s), 7.25–7.47 (7.32H, m), 7.56 (0.84H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.70–7.72 (1H, m), 8.07 (0.84H, d, $J = 5.1$ Hz); ^1MS m/z 326 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}$ (M^+) 326.1671, found 326.1686.

Characterization Data for Table II-6

(2*R, 3*S**)-2-[1-(4-Methoxyphenyl)vinyl]-2-phenyl-3-phenylcyclopentanone (II-55) (entry 1 of Table II-6)**

Colorless oil; IR (neat) 1730, 1600 cm^{-1} ; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.08–2.13 (1H, m), 2.36–2.49 (2H, m), 2.57–2.64 (1H, m), 3.65 (3H, s), 4.10 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 5.22 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 5.70 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 6.32 (2H, dt, $J = 9.0$ and 2.0 Hz), 6.41 (2H, dt, $J = 9.0$ and 2.0 Hz), 6.96–6.98 (2H, m), 7.12–7.13 (3H, m), 7.28 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.37 (2H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 7.5$ Hz); ^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 25.4, 36.0, 49.9, 55.0, 66.2, 112.4, 112.4, 119.1, 126.3, 127.3, 127.9, 127.9, 128.5, 128.5, 128.5, 128.5, 129.0, 129.0, 129.3, 129.3, 134.6, 138.7, 142.2, 147.2, 158.2, 216.2; MS m/z 368 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (M^+) 368.1777, found 368.1763.

(1*R, 2*S**)-2-Methyl-2-[1-(4-methoxyphenyl)vinyl]-3-(3-*t*-butyl-diphenyloxypropyl)-3-methylcyclopentanone (II-56a) (entry 2 of Table II-6)**

Colorless oil; IR (neat) 1730, 1600 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (3H, s), 1.03 (9H, s), 1.14–1.34 (2H, m), 1.36–1.71 (4H, m), 2.01–2.28 (2H, m), 3.59 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.76 (3H, s), 5.10 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.13 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.76 (2H, dt, $J = 8.7$ and 3.3 Hz), 7.09 (2H, dt, $J = 9.0$ and 3.6 Hz), 7.34–7.42 (6H, m), 7.62 (4H, dt, $J = 6.3$ and 1.5 Hz); ^{13}C -NMR δ (75 Hz, CDCl_3) δ 18.9, 19.2, 22.9, 26.9, 26.9, 26.9, 27.5, 30.1, 32.6, 35.1, 45.4, 55.2, 62.9, 64.4, 113.1, 113.1, 119.8, 127.8, 127.8, 127.8, 127.8, 129.8, 129.8, 130.4, 130.4, 134.1, 134.2, 135.7, 135.7, 135.7, 135.7, 136.0, 149.4, 158.6, 222.6; MS m/z 540 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}$ (M^+) 540.3060, found 540.3038.

(1*R, 2*R**)-2-Methyl-2-[1-(4-methoxyphenyl)vinyl]-3-(3-*t*-butyl-diphenylsiloxypropyl)-3-methylcyclopentanone (II-56b) (entry 3 of Table II-6)**

Colorless oil; IR (neat) 1733, 1608 cm^{-1} ; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.81 (3H, s), 1.02 (9H, s), 1.17 (3H, s), 1.42–1.49 (2H, m), 1.50–1.53 (2H, m), 1.56–1.61 (2H, m), 1.86 (1H, ddd, $J = 20.0, 9.5, 4.5$ Hz), 2.11–2.18 (1H, m), 3.69–3.71 (2H, m), 3.76 (3H, s), 5.06 (1H, s), 5.14 (1H, s), 6.71 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.04 (2H, d, 8.5 Hz), 7.36–7.43 (6H, m), 7.68 (4H, d, J

= 7.0 Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 18.8, 19.1, 22.3, 26.8, 26.8, 26.8, 27.3, 31.1, 34.4, 36.2, 45.4, 55.1, 62.7, 64.6, 113.0, 113.0, 119.1, 127.7, 127.7, 127.7, 127.7, 129.7, 129.7, 130.3, 130.3, 134.1, 134.1, 135.7, 135.7, 135.7, 135.7, 135.9, 149.4, 158.5, 200.8; MS m/z 540 (M^+); HRMS calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{Si}$ 540.3060 (M^+), found 540.3069.

Experiments in Chapter III-1

1-[3-(2*H*-Tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propynyl]cyclobutanol (**III-2**)

To a stirred solution of tetrahydro-2-(2-propynyloxy)-2*H*-pyran (2.40 mL, 17.1 mmol) and TMEDA (2.58 mL, 17.1 mmol) in THF (100 mL) was added dropwise a 1.54 M solution of BuLi in THF (11.1 mL, 17.1 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring was continued for 1 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, a solution of cyclobutanone **III-1** (0.640 mL, 8.56 mmol) in THF (30 mL) was added dropwise to this reaction mixture, and stirring was continued for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with Et₂O. The combined extracts were washed with aqueous NH₄Cl and saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (85:15 v/v) as eluent to give the acetylenylcyclobutanol **III-2** (1.44 g, 80%) as a colorless oil: IR (neat) 3400, 2230 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.53–1.90 (8H, m), 2.25 (2H, m), 2.38–2.48 (2H, m), 2.53–2.63 (1H, m), 3.52–3.59 (1H, m), 3.81–3.89 (1H, m), 4.28 (1H, d, $J = 15.9\text{ Hz}$), 4.37 (1H, d, $J = 15.9\text{ Hz}$), 4.84 (1H, t, $J = 3.0\text{ Hz}$); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 12.7, 18.8, 25.2, 30.1, 38.2, 38.3, 54.3, 61.9, 67.6, 79.1, 89.7, 96.7; MS m/z 193 (M⁺); Anal. calcd for C₁₂H₁₈O₃ C, 68.54; H, 8.63. Found: C, 68.50; H, 8.55.

1-(3-Hydroxy-1-propynyl)cyclobutanol (**III-3**)

To a stirred solution of acetylenylcyclobutanol **III-2** (377 mg, 1.79 mmol) in MeOH was added a catalytic amount of TsOH monohydrate at rt. After stirring was continued for 2 h at the same temperature, the reaction mixture was diluted with water and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with aqueous NaHCO₃ and saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (60:40 v/v) as eluent to give the diol **III-3** (134 mg, 60%) as a colorless oil: IR (neat) 3310, 2920, 2845 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.75–1.89 (2H, m), 2.22–2.32 (2H, m), 2.37–2.46 (2H, m), 3.20 (1H, brs),

3.63 (1H, brs), 4.33 (2H, s); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12.7, 38.2, 50.8, 67.6, 81.6, 89.2; MS m/z 125 (M^+-1); HRMS m/z calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2$ 125.0603 (M^+-1), found 125.0601.

1-(3-Methoxycarbonyloxy-1-propynyl)cyclobutanol (**III-4**)

To a stirred solution of diol **III-3** (134 mg, 1.07 mmol) and pyridine (0.193 mL, 2.39 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) was added dropwise methyl chloroformate (0.092 mL, 1.18 mmol) at 0 °C, and stirring was continued for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with aqueous NH_4Cl and saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (85:15 v/v) as eluent to give the propargylic carbonate **III-4** (167 mg, 85%) as a colorless oil: IR (neat) 3401, 2948, 2870, 2220, 1750 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.71–1.91 (2H, m), 2.20–2.33 (2H, m), 2.36–2.48 (2H, m), 2.81 (1H, s), 3.83 (3H, s), 4.80 (2H, s); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12.7, 38.1, 55.1, 55.8, 67.6, 76.7, 91.1, 155.4; MS m/z 156 (M^+-28); Anal. calcd for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$ C, 58.69; H, 6.57. Found: C, 58.31; H, 6.26.

[(1*R**,2*R**) and (1*S**,2*R**)]-2-Heptyl-1-(3-hydroxy-1-propynyl)cyclobutanol (**III-5a** and **III-5b**)

By following the same procedure described for **III-3**, the diol **III-5a** and **III-5b** were prepared from **II-2a** and **II-2b**; **III-5a**: quantitative yield; IR (neat) 3400, 2230 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.18–1.47 (13H, m), 1.52–1.67 (1H, m), 1.84 (1H, dq, $J = 9.0$ and 2.1 Hz), 2.06 (1H, dd, $J = 10.5$ and 9.0 Hz), 2.24–2.35 (2H, m), 2.77 (1H, brs), 4.35 (2H, s); ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) δ 14.1, 19.1, 22.7, 27.0, 29.3, 29.7, 31.7, 31.8, 35.8, 49.1, 51.1, 71.9, 84.4, 86.8; MS m/z 193 ($\text{M}^+-\text{CH}_2\text{OH}$); Anal. Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$: C, 74.95; H, 10.78. Found: C, 74.95; H, 10.81. **III-5b**: quantitative yield; IR (neat) 3310, 2920, 2840, 2235 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.19–1.45 (11H, m), 1.52–1.71 (2H, m), 1.89–2.00 (1H, m), 2.13 (1H, ddd, $J = 12.0$, 9.3 and 5.1 Hz), 2.34 (1H, dt, $J = 12.0$ and 7.5

Hz), 2.49 (1H, dt, $J = 14.7$ and 8.1 Hz), 2.91 (1H, brs), 2.98 (1H, brs), 4.31 (2H, s); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.0, 21.5, 22.6, 26.8, 28.7, 29.3, 29.7, 31.9, 35.0, 47.2, 50.9, 69.0, 81.7, 89.6; MS m/z 193 ($\text{M}^+ - 31$); Anal. calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$: C, 74.95; H, 10.78. Found: C, 74.91; H, 10.88.

[(1*R,2*R**) and (1*S**,2*R**)]-2-Heptyl-1-(3-methoxycarbonyloxy-1-propynyl)cyclobutanol (III-6a and III-6b)**

By following the same procedure described for **III-4**, the propargylic carbonate **III-6a** and **III-6b** were prepared from **III-5a** and **III-5b**; **III-6a**: yield 87%; IR (neat) 3400, 2230, 1750 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.18–1.46 (12H, m), 1.53–1.66 (1H, m), 1.83 (1H, dq, $J = 9.0$ and 2.1 Hz), 2.05 (1H, dt, $J = 10.5$ and 9.0 Hz), 2.23–2.36 (2H, m), 2.56 (1H, s), 3.82 (3H, s), 4.82 (2H, s); ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) δ 14.0, 19.0, 22.6, 26.9, 29.2, 29.6, 31.7, 31.8, 35.5, 49.0, 55.1, 55.8, 71.7, 79.4, 88.7, 155.4; MS m/z 254 ($\text{M}^+ - 28$); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 254.1518 ($\text{M}^+ - 28$), found 254.1563; **III-6b**: yield 89%; IR (neat) 3450, 2230, 1750 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.19–1.45 (11H, m), 1.53–1.73 (2H, m), 1.89–2.01 (2H, m), 2.10 (1H, ddt, $J = 12.0$, 9.3 and 4.8 Hz), 2.35 (1H, dt, $J = 12.0$ and 8.4 Hz), 2.51 (1H, dt, $J = 15.3$ and 8.4 Hz), 3.82 (3H, s), 4.79 (2H, s); ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) δ 14.0, 21.6, 22.6, 26.7, 28.7, 29.2, 29.7, 31.8, 34.8, 47.0, 55.1, 55.8, 68.9, 76.9, 91.3, 155.4; MS m/z 254 ($\text{M}^+ - 28$); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$ 254.1518 ($\text{M}^+ - 28$), found 254.1521.

[(1*R,2*S**) and (1*S**,2*S**)]-2-Phenyl-1-[3-(2*H*-tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propynyl]cyclobutanol (III-7a and III-7b)**

By following the same procedure described for **III-2**, the acetylenylcyclobutanol **III-7a** and **III-7b** was prepared from **II-46**; **III-7a**: yield 33%; IR (neat) 3393, 2944, 2869 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.39–1.62 (5H, m), 1.63–1.81 (1H, m), 1.97–2.07 (2H, m), 2.24 (1H, dt, $J = 10.8$ and 8.4 Hz), 2.34–2.40 (1H, m), 3.01 (1H, brs), 3.37–3.44 (1H, m), 3.60–3.71 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.37 (1H, s), 7.20–7.37 (5H, m); ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) δ 16.7, 18.6, 25.1, 29.3, 35.3,

53.5, 53.9, 61.6, 73.2, 82.7, 86.7, 95.7, 126.5, 127.5, 127.5, 127.9, 127.9, 139.9; MS m/z 258 (M^+-28); HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{18}O_3$ 258.1256 (M^+-28), found 258.1272; **III-7b**: yield 16%; IR (neat) 3402, 2945, 2868 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.53–1.90 (7H, m), 2.12–2.25 (2H, m), 2.43–2.60 (2H, m), 3.50–3.59 (1H, m), 3.81–3.89 (2H, m), 4.34 (2H, dd, $J = 15.9$ and 5.7 Hz), 4.82–4.84 (1H, m), 7.24–7.40 (5H, m); ^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ 18.9, 20.8, 25.2, 30.1, 33.9, 51.6, 54.2, 61.9, 70.2, 80.2, 88.7, 96.8, 127.3, 128.3, 128.3, 128.6, 128.6, 137.3; MS m/z 258 (M^+-28); HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{18}O_3$ 258.1256 (M^+-28), found 258.1258.

(1*R,2*S**)-1-(3-Hydroxy-1-propynyl)-2-phenylcyclobutanol (III-8)**

By following the same procedure described for **III-3**, the diol **III-8** was prepared from **III-7a**; quantitative yield; IR (neat) 3317, 2988, 2946, 2869 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.91–2.07 (2H, m), 2.21 (1H, dt, $J = 10.5$ and 9.0 Hz), 2.33 (1H, ddd, $J = 10.5$, 7.8 and 3.0 Hz), 2.51 (1H, brs), 3.60 (1H, t, $J = 9.6$ Hz), 3.74 (1H, brs), 3.98 (2H, s), 7.18–7.32 (5H, m); ^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ 16.9, 35.3, 50.5, 54.0, 73.2, 85.2, 86.4, 126.7, 127.7, 127.7, 127.9, 127.9, 139.8; MS m/z 174 (M^+-28); HRMS m/z calcd for $C_{11}H_{10}O_2$ 174.0681 (M^+-28), found 174.0702.

(1*R,2*S**)-1-(3-Methoxycarbonyloxy-1-propynyl)-2-phenylcyclobutanol (III-9)**

By following the same procedure described for **III-4**, the propargylic carbonate **III-9** was prepared from **III-8**; 81% yield; IR (neat) 3430, 1745 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.94–2.10 (2H, m), 2.20–2.30 (1H, m), 2.34–2.43 (1H, m), 2.89 (1H, brs), 3.62 (1H, t, $J = 9.6$ Hz), 3.76 (3H, s), 4.58 (2H, s), 7.20–7.34 (5H, m); ^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ 17.0, 35.3, 50.6, 54.1, 64.3, 73.3, 85.3, 86.5, 126.8, 127.8, 127.8, 128.0, 128.0, 128.7, 139.9; MS m/z 232 (M^+-28); HRMS m/z calcd for $C_{13}H_{12}O_4$ 232.0735 (M^+-28), found 232.0702.

(1*R,2*S**)-1-Allenyl-2-phenylcyclobutanol (III-10)**

To a stirred suspension of LAH (4.8 mg, 0.126 mmol) in Et₂O (5 mL) was added dropwise the solution of acetylenylcyclobutanol **III-7b** (30.0 mg, 0.105 mmol) in Et₂O (3 mL) at rt. After refluxing for 2 h, the reaction mixture was treated with the minimum amount of cold water, and filtered through Celite. The residue upon evaporation of the solvent was chromatographed with hexane–AcOEt (95:5 v/v) as eluent to give the allenyl alcohol **III-10** (16.2 mg, 83%) as a colorless oil: IR (neat) 3525, 3410, 1950 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.55 (1H, s), 2.07–2.15 (2H, m), 2.28 (1H, dt, *J* = 12.4 and 7.7 Hz), 2.41–2.49 (1H, m), 3.69 (1H, t, *J* = 8.8 Hz), 4.93 (2H, dd, *J* = 6.6 and 2.2 Hz), 5.43 (1H, t, *J* = 6.6 Hz), 7.24 (1H, t, *J* = 8.4 Hz), 7.26 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.34 (2H, d, *J* = 8.4 Hz); ¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃) δ 20.3, 33.3, 49.9, 76.3, 78.7, 98.5, 126.9, 128.4, 128.4, 128.6, 128.6, 138.3, 206.4; MS *m/z* 185 (*M*⁺–1); HRMS *m/z* calcd for C₁₃H₁₃O 185.0966 (*M*⁺–1), found 185.0971.

1-[3-(2*H*-Tetrahydropyran-2-yloxy)cyclobutanol-2-spirocyclohexane (**III-12**)

By following the same procedure described for **III-2**, the acetylenylcyclobutanol **III-12** was prepared from **III-11**; 72% yield; IR (neat) 3418, 2929, 2852 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.13–1.89 (18H, m), 2.13 (1H, ddd, *J* = 12.0, 9.6 and 9.0 Hz), 2.25–2.38 (2H, m), 3.51–3.58 (1H, m), 3.81–3.89 (1H, m), 4.34 (2H, s), 4.86 (1H, t, *J* = 3.0 Hz); ¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃) δ 18.7, 22.1, 22.6, 25.1, 25.2, 25.8, 30.0, 30.6, 33.1, 35.1, 47.6, 54.1, 61.7, 72.4, 81.3, 87.8, 96.2; MS *m/z* 278 (*M*⁺–28); Anal. calcd for C₁₇H₂₆O₃: C, 73.34; H, 9.41. Found: C, 72.94; H, 9.39.

1-(3-Hydroxy-1-propynyl)cyclobutanol-2-spirocyclohexane (**III-13**)

By following the same procedure described for **III-3**, the diol **III-13** was prepared from **III-12**; 87% yield; IR (neat) 3316, 2930, 2852, 2237 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.10–1.75 (12H, m), 2.13 (1H, ddd, *J* = 12.0, 9.6 and 8.4 Hz), 2.30 (1H, ddd, *J* = 12.0, 9.0 and 5.1 Hz), 3.05 (2H, brs), 4.34 (2H, s); ¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃) δ 22.1, 22.6, 25.2, 25.9, 30.5, 33.1, 35.1, 47.6,

50.6, 72.6, 84.0, 87.2; MS m/z 166 ($M^+ - 28$); Anal. calcd for $C_{12}H_{18}O_2$: C, 74.19; H, 9.34. Found: C, 74.03; H, 9.40.

1-(3-Methoxycarbonyloxy-1-propynyl)cyclobutanol-2-spirocyclohexane (III-14)

By following the same procedure described for **III-4**, the propargyl carbonate **III-14** was prepared from **III-13**; 93% yield; IR (neat) 3460, 1750 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.11–1.75 (12H, m), 2.05–2.18 (1H, m), 2.26–2.39 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.81 (2H, s); ^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ 22.3, 22.7, 25.4, 25.9, 30.7, 33.2, 35.2, 47.8, 55.1, 55.9, 72.7, 79.2, 89.4, 155.4; MS m/z 224 ($M^+ - 28$); Anal. calcd for $C_{14}H_{20}O_4$: C, 62.25; H, 7.60. Found: C, 62.01; H, 7.64.

General Procedure for the Cascade Nucleophilic Addition–Ring Expansion Reaction (entry 2 in Table III-2 and entry 3 in Table III-3)

A slurry of the cyclobutanol **III-6a** (35.8 mg, 0.127 mmol), *p*-cresol (16.4 mg, 0.152 mmol), $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (6.6 mg, 6.4 μ mol), dppe (10.1 mg, 25.4 μ mol) in dioxane (3 mL) was stirred for 1 h at 80 °C. After evaporation of the solvent, the residue was chromatographed on silica gel with hexane-AcOEt (98:2 v/v) as eluent to the cyclopentanone **III-19c** (32.1 mg, 80 %) as a colorless oil.

Characterization Data for Table III-1

(*E*)-2-[1-(4-Methoxyphenoxy)ethylidene]cyclopentane (III-16) (Table III-1)

Colorless oil; IR (neat) 2959, 2836, 1700, 1631 cm^{-1} ; 1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 1.88 (2H, quint, $J = 7.5$ Hz), 2.21 (3H, t, $J = 1.8$ Hz), 2.37 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.74 (2H, dt, $J = 7.5$ and 1.5 Hz), 3.80 (3H, s), 6.84–6.91 (4H, m); ^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ 15.0, 19.3, 27.2, 40.6, 55.5, 114.6, 117.4, 121.5, 147.3, 156.6, 161.8, 207.8; MS m/z 232 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{14}H_{16}O_3$ 232.1100 (M^+), found 232.1096.

Characterization Data for Table III-2

(*E*)-2-[1-(4-Methylphenoxy)ethylidene]cyclopentane (III-18)

(entry 1 in Table III-2)

Colorless oil; IR (neat) 1700 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.88 (2H, quint, $J = 7.5$ Hz), 2.23 (3H, t, $J = 1.5$ Hz), 2.34 (3H, s), 2.38 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.72 (2H, dt, $J = 7.5$ and 1.5 Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) δ 15.4, 19.5, 20.7, 27.4, 40.8, 118.4, 120.1, 130.3, 134.2, 151.9, 161.5, 208.1; MS m/z 216 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2$ 216.1150 (M^+), found 216.1153.

(1*R**,2*S**)-3-Heptyl-2-[1-(4-methylphenoxy)vinyl]cyclopentanone (III-19c)

(entry 2 in Table III-2 and entry 3 in Table III-3)

Colorless oil; IR (neat) 1740 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.90 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.20–1.53 (12H, m), 1.70–1.82 (1H, m), 2.20–2.35 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.36–2.56 (2H, m), 2.57 (1H, d, $J = 10.8$ Hz), 4.03 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 4.17 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.91–6.96 (2H, m), 7.10–7.16 (2H, m); ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) δ 14.0, 20.7, 22.5, 26.9, 27.3, 29.1, 29.6, 31.7, 34.6, 38.5, 40.5, 61.8, 91.3, 120.2, 121.3, 130.1, 130.2, 134.0, 152.8, 159.9, 216.7; MS m/z 314 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ 314.2246 (M^+), found 314.2232.

(1*R**,2*R**)-2-[1-(4-Methylphenoxy)vinyl]-3-phenylcyclopentanone (III-20)

(entry 3 in Table III-2)

Colorless oil; IR (neat) 1740 cm^{-1} ; ^1H -NMR (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 1.94–2.05 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.34–2.42 (2H, m), 2.49–2.57 (1H, m), 3.02 (1H, d, $J = 12.0$ Hz), 3.65–3.72 (1H, m), 3.89 (1H, dd, $J = 2.5$ and 1.0 Hz), 4.01 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.09 (2H, dd, $J = 8.5$ and 1.0 Hz), 7.20–7.26 (1H, m), 7.33–7.35 (4H, m); ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) δ 21.1, 29.6, 39.2, 46.8, 62.9, 92.2, 121.6, 121.6, 127.4, 127.8, 127.8, 129.2, 129.2, 130.6, 130.6, 134.8,

142.8, 153.3, 159.6, 214.7; MS m/z 292 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{20}H_{20}O_2$ 292.1464 (M^+), found 292.1447.

2-[1-(4-Methylphenoxy)vinyl]cyclopentanone-3-spirocyclohexane (III-21)

(entry 4 in Table III-2)

Colorless oil; IR (neat) 1740 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.30–1.79 (11H, m), 2.17–2.27 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.33–2.39 (2H, m), 2.79 (1H, s), 4.05 (1H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$), 4.13 (1H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$), 6.93 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 7.13 (2H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ 20.8, 22.5, 22.7, 26.0, 31.5, 32.3, 36.2, 37.9, 43.7, 64.6, 91.9, 121.3, 121.3, 130.2, 130.2, 134.2, 152.5, 159.7, 218.6; MS m/z 284 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{19}H_{24}O_2$ 284.1776 (M^+), found 284.1794.

Characterization Data for Table III-3

(1*R,2*S**)-3-Heptyl-2-[1-(4-methoxyphenoxy)vinyl]cyclopentanone (III-19a) (entry 1 in Table III-3)**

Colorless oil; IR (neat) 1750 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.90 (3H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 1.20–1.54 (12H, m), 1.69–1.81 (1H, m), 2.18–2.54 (4H, m), 2.56 (1H, d, $J = 10.8\text{ Hz}$), 3.79 (3H, s), 3.98 (1H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$), 4.14 (1H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$), 6.82–6.89 (2H, m), 6.94–7.00 (2H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ 14.1, 22.7, 27.0, 27.4, 29.2, 29.7, 31.9, 34.8, 38.6, 40.6, 55.6, 61.9, 91.0, 114.7, 114.8, 121.7, 122.6, 148.6, 156.7, 160.5, 216.8; MS m/z 330 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{21}H_{30}O_3$ 330.2195 (M^+), found 330.2183.

(1*R,2*S**)-3-Heptyl-2-[1-(2,4,6-trimethylphenoxy)vinyl]cyclopentanone (III-19b) (entry 2 in Table III-3)**

Colorless oil; IR (neat) 1745 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.90 (3H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 1.23–1.57 (12H, m), 1.76–1.88 (1H, m), 2.12 (6H, s), 2.25 (3H, s), 2.26–2.36 (2H, m), 2.37–2.49 (1H, m), 2.56 (1H, d, $J = 10.8\text{ Hz}$), 2.56–2.70 (1H, m), 3.72 (1H, d, $J = 1.5\text{ Hz}$), 3.99 (1H, d, $J =$

1.5 Hz), 6.83 (2H, s); ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) δ 14.1, 15.9, 20.7, 22.7, 27.1, 27.3, 29.3, 29.7, 31.8, 34.7, 38.9, 40.7, 40.7, 61.6, 87.9, 129.3, 129.5, 129.5, 130.9, 134.5, 148.2, 156.5, 216.7; MS m/z 342 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_2$ 342.2559 (M^+), found 342.2575.

(1*R,2*S**)-3-Heptyl-2-[1-(2-methoxyphenoxy)vinyl]cyclopentanone (III-19d) (entry 4 in Table III-3)**

Colorless oil; IR (neat) 1740 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.90 (3H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 1.23–1.58 (12H, m), 1.75–1.88 (1H, m), 2.21–2.36 (2H, m), 2.37–2.50 (1H, m), 2.57 (1H, d, $J = 10.8\text{ Hz}$), 2.57–2.68 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.90 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 4.09 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$), 6.88–6.98 (2H, m), 7.03–7.16 (2H, m); ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) δ 14.1, 22.7, 27.1, 27.3, 29.3, 29.9, 31.9, 34.7, 38.8, 40.8, 56.0, 61.7, 89.7, 113.2, 121.2, 123.7, 125.9, 143.5, 152.0, 159.2, 216.7; MS m/z 330 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$ 330.2195 (M^+), found 330.2182.

(1*R,2*S**)-3-Heptyl-2-(1-phenoxyvinyl)cyclopentanone (III-19e)**

(entry 5 in Table III-3)

Colorless oil; IR (neat) 1745 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.90 (3H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 1.20–1.53 (12H, m), 1.70–1.83 (1H, m), 2.16–2.36 (2H, m), 2.37–2.55 (2H, m), 2.58 (1H, d, $J = 11.1\text{ Hz}$), 4.06 (1H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$), 4.21 (1H, d, $J = 2.1\text{ Hz}$), 7.02–7.17 (3H, m), 7.31–7.39 (2H, m); MS m/z 300 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$ 300.2090 (M^+), found 300.2069.

III-19f+III-23f (ratio of 68:32, entry 6 of Table III-3)

Colorless oil; IR (neat) $1742, 1700\text{ cm}^{-1}$; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.86 (0.96H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 0.90 (2.04H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 1.14–1.64 (12H, m), 1.70–1.81 (0.32H, m), 1.85–2.01 (0.32H, m), 2.22 (0.96H, s), 2.21–2.59 (3.36H, m), 3.10–3.21 (0.32H, m), 4.07 (0.68H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$), 4.24 (0.68H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$), 6.85–6.91 (0.64H, m), 7.28–7.34 (0.64H, m), 7.27–7.33 (2.72H,

m); MS m/z 334 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{20}H_{27}O_2Cl$ 334.1700 (M^+), found 334.1701.

(*E*)-3-Heptyl-2-[1-(4-methoxyphenoxy)ethylidene]cyclopentanone (III-23a)

(entry 8 in Table III-3)

Colorless oil; IR (neat) 1700 cm^{-1} ; 1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.18–1.48 (11H, m), 1.57–1.69 (1H, m), 1.70–1.80 (1H, m), 1.85–2.00 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.29 (1H, ddd, $J = 18.0, 8.7$ and 2.7 Hz), 2.46 (1H, ddd, $J = 18.0, 10.8$ and 8.7 Hz), 3.15–3.25 (1H, m), 3.81 (3H, s), 6.88 (4H, s); ^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ 14.1, 15.3, 22.7, 24.5, 27.6, 29.3, 29.7, 31.9, 34.2, 38.5, 39.2, 55.7, 114.8, 114.8, 121.7, 121.7, 122.8, 147.5, 156.8, 162.3, 208.5; MS m/z 330 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{21}H_{30}O_3$ 330.2195 (M^+), found 330.2200.

(*E*)-3-Heptyl-2-[1-(2,4,6-trimethoxyphenoxy)ethylidene]cyclopentanone (III-23b) (entry 9 in Table III-3)

Colorless oil; IR (neat) 1700 cm^{-1} ; 1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 0.86 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.20–1.52 (11H, m), 1.66–1.82 (2H, m), 1.85–2.01 (1H, m), 2.07 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.29 (1H, ddd, $J = 18.3, 8.7$ and 3.0 Hz), 2.47 (1H, ddd, $J = 18.3, 11.4$ and 8.7 Hz), 3.23–3.34 (1H, m), 6.86 (2H, d, $J = 3.6$ Hz); ^{13}C -NMR (75MHz, $CDCl_3$) δ 14.0, 14.2, 16.0, 16.4, 20.7, 22.7, 24.5, 27.7, 29.3, 29.9, 31.9, 33.9, 38.6, 39.5, 119.8, 129.5, 129.5, 129.5, 130.6, 135.1, 148.1, 163.5, 208.3; MS m/z 342 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{23}H_{34}O_5$ 342.2559 (M^+), found 342.2543.

(*E*)-3-Heptyl-2-[1-(4-methylphenoxy)ethylidene]cyclopentanone (III-23c)

(entry 10 in Table III-3)

Colorless oil; IR (neat) 1700 cm^{-1} ; 1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 0.85 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.17–1.49 (11H, m), 1.56–1.69 (1H, m), 1.70–1.80 (1H, m), 1.85–2.00 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.29 (1H, ddd, $J = 18.3, 8.7$ and 3.0 Hz), 2.34 (3H, s), 2.46 (1H, ddd, $J = 18.3, 10.8$ and 8.7 Hz),

3.15–3.24 (1H, m), 6.80–6.86 (2H, m), 7.10–7.16 (2H, m); ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) δ 14.0, 15.5, 20.7, 22.6, 24.5, 27.5, 29.3, 29.7, 31.8, 34.2, 38.5, 39.1, 120.3, 120.3, 123.5, 130.3, 130.3, 134.3, 151.8, 161.8, 208.4; MS m/z 314 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ 314.2246 (M^+), found 314.2208.

(*E*)-3-Heptyl-2-[1-(2-methoxyphenoxy)ethylidene]cyclopentanone (III-23d)

(entry 11 in Table III-3)

Colorless oil; IR (neat) 1700 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.85 (3H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 1.20–1.50 (11H, m), 1.63–1.81 (2H, m), 1.86–2.00 (1H, s), 2.18 (3H, s), 2.28 (1H, ddd, $J = 18.3$, 8.1 and 2.7 Hz), 2.46 (1H, ddd, $J = 18.3$, 11.1 and 8.1 Hz), 3.22–3.32 (1H, m), 3.82 (3H, s), 6.90–6.99 (3H, m), 7.13–7.19 (1H, m); ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) δ 14.0, 14.6, 22.7, 24.4, 27.5, 29.3, 29.8, 31.9, 33.9, 38.6, 39.2, 55.7, 112.6, 121.1, 121.2, 122.6, 126.1, 142.5, 152.0, 163.4, 208.5; MS m/z 330 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$ 330.2195 (M^+), found 330.2190.

(*E*)-3-Heptyl-2-(1-phenoxyethylidene)cyclopentanone (III-23e)

(entry 12 in Table III-3)

Colorless oil; IR (neat) 1710 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.85 (3H, t, $J = 6.9\text{ Hz}$), 1.18–1.48 (11H, m), 1.56–1.68 (1H, m), 1.71–1.81 (1H, m), 1.86–2.02 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.30 (1H, ddd, $J = 18.3$, 8.7 and 3.0 Hz), 2.47 (1H, ddd, $J = 18.3$, 10.8 and 8.7 Hz), 3.16–3.24 (1H, m), 6.92–6.97 (2H, m), 7.16 (1H, t, $J = 7.5\text{ Hz}$), 7.31–7.39 (2H, m); ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) δ 14.0, 15.6, 22.6, 24.5, 27.5, 29.3, 29.6, 31.8, 34.2, 38.4, 39.2, 120.3, 121.6, 124.2, 124.5, 129.8, 129.8, 154.2, 161.2, 208.5; MS m/z 300 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$ 300.2090 (M^+), found 300.2130.

(E)-2-[1-(4-Chlorophenoxy)ethylidene]-3-heptylcyclopentanone (III-23f)

(entry 13 in Table III-3)

Colorless oil; IR (neat) 1700 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.86 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.14–1.47 (11H, m), 1.51–1.64 (1H, m), 1.70–1.81 (1H, m), 1.85–2.01 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.30 (1H, ddd, $J = 18.0, 8.4$ and 3.0 Hz), 2.38–2.57 (1H, m), 3.10–3.21 (1H, m), 6.85–6.91 (2H, m), 7.28–7.34 (2H, m); ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) δ 14.0, 15.6, 22.6, 24.4, 27.5, 29.3, 29.6, 31.8, 34.1, 38.4, 39.1, 121.3, 121.3, 125.0, 129.7, 129.9, 129.9, 152.8, 160.4, 208.4; MS m/z 334 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Cl}$ 334.1700 (M^+), found 334.1693.

(E)-3-Heptyl-2-[1-(4-nitrophenoxy)ethylidene]cyclopentanone (III-23g)

(entry 14 in Table III-3)

Colorless oil; IR (neat) 1710, 1530, 1340 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.85 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.14–1.58 (12H, m), 1.73–1.83 (1H, m), 1.86–2.04 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.34 (1H, ddd, $J = 18.6, 9.0$ and 3.0 Hz), 2.47 (1H, ddd, $J = 18.6, 10.5$ and 9.0 Hz), 3.02–3.12 (1H, m), 6.98–7.05 (2H, m), 8.23–8.29 (2H, m); ^{13}C -NMR (75MHz, CDCl_3) δ 14.0, 16.1, 22.6, 24.4, 27.3, 29.2, 29.4, 31.8, 34.0, 38.2, 39.1, 118.4, 118.4, 126.1, 126.1, 128.4, 143.7, 157.9, 159.9, 208.2; MS m/z 345 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ 345.1940 (M^+), found 345.1901.

(1S*,2S*)-3-Heptyl-2-[1-(4-methoxyphenoxy)vinyl]cyclopentanone (III-22a) (entry 8 in Table III-3)

Colorless oil; IR (neat) 1740 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.88 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.21–1.56 (11H, m), 1.66–1.79 (1H, m), 1.87–2.03 (1H, m), 2.03–2.16 (1H, m), 2.20–2.50 (3H, m), 3.08 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.95 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 4.14 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.83–8.88 (2H, m), 8.91–8.97 (2H, m); MS m/z 330 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ 330.2195 (M^+), found 330.2198.

(1*S,2*S**)-3-Heptyl-2-[1-(2,4,6-trimethylphenoxy)vinyl]cyclopentanone (III-22b) (entry 9 in Table III-3)**

Colorless oil; IR (neat) 1745 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.89 (3H, s), 1.20–1.60 (11H, m), 1.74–1.88 (2H, m), 2.01–2.15 (1H, m), 2.11 (6H, s), 2.24–2.53 (3H, m), 2.25 (3H, s), 3.10 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 3.74 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 4.02 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.83 (2H, s); MS m/z 342 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_2$ 342.2559 (M^+), found 342.2544.

(*E*)-2-[1-(4-Methoxyphenoxy)ethylidene]-1-methylcyclobutanol (III-17)

To a stirred solution of cyclopentanone **III-16** (15.5 mg, 0.067 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise MeLi in THF (1.02 M solution, 0.144 mL, 0.147 mmol) at -78°C , and stirring was continued for 2 h at rt. The reaction mixture was diluted with water and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (85:15 v/v) as eluent to give the cyclopentanol **III-16** (10.7 mg, 64%) as a colorless oil: IR (neat) 3441, 2954, 1694, 1504 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.16–1.29 (1H, m), 1.33 (3H, s), 1.34–1.63 (4H, m), 2.02 (3H, t, $J = 1.8$ Hz), 2.31–2.55 (2H, m), 3.32 (3H, s), 6.73–6.76 (2H, s), 6.87–6.93 (2H, m); MS m/z 230 (M^+).

Experiments in Chapter III-2

General Experimental Procedures for Scheme III-7

Procedure for the Synthesis of Diol III-36

To a stirred solution of propargylalcohol (1.01 mL, 17.0 mmol) and TMEDA (5.12 mL, 34.0 mmol) in THF (150 mL) was added dropwise a 1.60 M solution of BuLi in THF (21.2 mL, 34.0 mmol) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After stirring was continued for 2 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, a solution of the cyclopentanone **III-30** (1.00 mL, 11.3 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise to this reaction mixture, and stirring was continued for 4 h at the same temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with Et₂O. The combined extracts were washed with aqueous NH₄Cl and saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (60:40 v/v) as eluent to give the diol **III-36** (652 mg, 41%) as a colorless oil.

Procedure for the Synthesis of Propargylic Carbonate III-42

To a stirred solution of diol **III-36** (302 mg, 2.15 mmol) and pyridine (0.522 mL, 6.45 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was added dropwise methyl chloroformate (0.183 mL, 2.37 mmol) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, and stirring was continued for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with aqueous NH₄Cl and saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (85:15 v/v) as eluent to give the propargylic carbonate **III-42** (407 mg, 96%) as a colorless oil.

Characterization Data for Scheme III-7

1-(3-Hydroxy-1-propynyl)cyclopentanol (**III-36**)

Yield 41%; colorless oil; IR (neat) 3330, 2965, 2873, 2235, 1635 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.68–2.06 (8H, m), 2.91 (1H, brs), 3.18 (1H, brs), 4.31 (2H, s); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 23.1, 41.8, 50.3, 74.0, 81.1, 89.2; MS m/z 140 (M⁺); HRMS m/z calcd for C₈H₁₂O₂ 140.0837 (M⁺), found 140.0818.

4-Hydroxy-1,1-diethyl-2-butyn-1-ol (III-41)

Yield 55%; colorless oil; IR (neat) 3340, 2970, 1645 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.02 (6H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.67 (4H, dq, $J = 7.0$ and 2.1 Hz), 2.92 (1H, brs), 3.23 (1H, brs), 4.30 (2H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 8.3, 33.9, 50.5, 72.0, 82.5, 88.0; MS m/z 125 ($\text{M}^+ - 17$); HRMS m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2$ 125.0966 ($\text{M}^+ - 17$), found 125.0966.

1-(3-Methoxycarbonyloxy-2-propynyl)cyclopentanol (III-42)

Yield 96%; colorless oil; IR (neat) 3430, 2960, 2875, 2240, 1749 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.64–2.05 (8H, m), 2.75 (1H, brs), 3.82 (3H, s), 4.78 (2H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 23.1, 41.9, 54.9, 55.7, 73.9, 76.0, 91.3, 155.3; MS m/z 181 ($\text{M}^+ - 17$); Anal. calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$ C, 60.59; H, 7.12. Found: C, 60.45; H, 7.10.

1-(3-Methoxycarbonyloxy-1-propynyl)cyclohexanol (III-43)

Yield 89%; colorless oil; IR (neat) 3414, 2936, 2858, 2389, 1755 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.18–1.30 (1H, m), 1.46–1.75 (7H, m), 1.84–1.93 (2H, m), 2.80 (1H, brs), 3.82 (3H, s), 4.78 (2H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 22.9, 24.9, 39.3, 54.9, 55.7, 68.2, 77.2, 91.2, 155.3; MS m/z 212 (M^+); Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$ C, 62.25; H, 7.60. Found: C, 62.04; H, 7.64.

1-(3-Methoxycarbonyloxy-1-propynyl)cycloheptanol (III-44)

Yield 83%; colorless oil; IR (neat) 3430, 2932, 2858, 2370, 1750 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.46–1.70 (8H, m), 1.78–1.89 (2H, m), 1.95–2.06 (2H, m), 2.21–2.28 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.79 (2H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 21.9, 27.9, 42.6, 55.0, 55.7, 71.5, 76.4, 92.4, 155.3; MS m/z 226 (M^+); Anal. calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$ C, 63.70; H, 8.02. Found: C, 63.64; H, 8.00.

1-(3-Methoxycarbonyloxy-1-propynyl)cyclooctanol (III-45)

Yield 90%; colorless oil; IR (neat) 3440, 2950, 2855, 2360, 1755 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.39–1.73 (10H, m), 1.84–2.06 (4H, m), 2.46–2.59 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.77 (2H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 24.2, 27.6, 37.6, 54.9, 55.7, 71.0, 76.1, 92.1, 155.2; MS m/z 240 (M^+); Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$ C, 64.98; H, 8.39. Found: C, 64.87; H, 8.21.

1,1-Dimethyl-4-methoxycarbonyloxy-2-butyne-1-ol (III-46)

Yield 81%; colorless oil; IR (neat) 3407, 2984, 1755 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.52 (6H, s), 2.35 (1H, s), 3.82 (3H, s), 4.76 (2H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 30.6, 54.7, 55.4, 64.4, 74.7, 92.1, 155.1; MS m/z 157 (M^+-15); HRMS m/z calcd for $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_4$ 157.0501 (M^+-15), found 157.0518.

1,1-Diethyl-4-methoxycarbonyloxy-2-butyne-1-ol (III-47)

Yield 97%; colorless oil; IR (neat) 3470, 2971, 2941, 2230, 1750 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (6H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.67 (4H, dq, $J = 7.5$ and 2.5 Hz), 2.46 (1H, brs), 3.82 (3H, s), 4.78 (2H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 8.2, 33.9, 55.0, 55.7, 71.9, 77.5, 90.2, 155.3; MS m/z 171 (M^+-29); HRMS m/z calcd for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_4$ 171.0658 (M^+-29), found 171.0653.

General Procedure for the Palladium-Catalyzed Cascade Reaction of 4-Methoxycarbonyloxy-2-butyne-1-ol with Phenols. Reaction of III-42 with III-15a (Scheme III-8)

To a stirred solution of the propargylic carbonate **III-42** (45.2 mg, 0.228 mmol) in dioxane (4 mL) were added *p*-methoxyphenol (31.1 mg, 0.251 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (11.8 mg, 0.0114 mmol) and dppe (18.2 mg, 0.0456 mmol) in sealed tube at rt. After stirring was continued for 2 h at 50 $^\circ\text{C}$, the reaction mixture was concentrated and the residue was chromatographed on silica gel with hexane-AcOEt (90:10 v/v) as eluent to give the cyclic carbonate **III-48a** (56.3 mg, 85%), dihydrofuran **III-49** (2.8 mg, 5%) and trace amount of epoxide as colorless oils.

Characterization Data for Scheme III-8

1,2-Carbonyldioxy-2-[1-(4-methoxyphenoxy)vinyl]ethane-1-spirocyclopentane (III-48a)

Colorless oil; IR (neat) 2950, 2350, 1800, 1625, 1600, 1500 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.74–2.28 (8H, m), 3.81 (3H, s), 4.14 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.96 (1H, s), 6.89 (2H, dt, $J = 9.0$ and 3.0 Hz), 6.97 (2H, dt, $J = 9.3$ and 3.0 Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 23.1, 23.5, 33.1, 39.2, 55.5, 81.7, 90.0, 94.5, 114.9, 122.2, 122.2, 147.1,

147.1, 154.0, 157.0, 157.1; MS m/z 290 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{18}O_5$ 290.1154 (M^+), found 290.1201.

3-(4-Methoxyphenoxy)-1-oxaspiro[4,4]non-3-ene (III-49)

Colorless oil; IR (neat) 2925, 2855, 1615, 1508 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.67 (2H, dt, $J = 6.9$ and 6.9 Hz), 1.77 (2H, dt, $J = 6.9$ and 6.9 Hz), 2.47 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.84 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.77 (3H, s), 4.52 (2H, s), 6.55 (1H, s), 6.84 (4H, s); MS m/z 246 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{15}H_{18}O_3$ 246.1256 (M^+), found 246.1243.

2-[1-(4-Methoxyphenoxy)vinyl]-1-oxaspiro[2,4]heptane (III-50)

Colorless oil; IR (neat) 2950, 2860, 1640, 1498 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.64–2.02 (8H, m), 3.54 (1H, s), 3.80 (3H, s), 4.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 4.32 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.84–6.90 (2H, m), 6.96–7.00 (2H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 24.9, 25.1, 28.8, 33.4, 55.5, 60.1, 71.6, 88.2, 114.7, 114.7, 122.0, 122.0, 148.3, 156.5, 159.5; MS m/z 246 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{15}H_{18}O_3$ 246.1256 (M^+), found 246.1270.

Characterization Data of Cyclic Carbonates for Table III-4

1,2-Carbonyldioxy-2-[1-(2-methoxyphenoxy)vinyl]ethane-1-spirocyclopentane (III-48b) (entry 2 in Table III-4)

Yield 90%; colorless oil; IR (neat) 2962, 2878, 1801, 1651, 1504 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.74–2.32 (8H, m), 3.81 (3H, s), 4.03 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.45 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 5.03 (1H, s), 6.92–7.05 (3H, m), 7.16–7.22 (1H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 23.2, 23.7, 33.0, 38.8, 55.8, 81.4, 88.5, 95.0, 113.1, 121.3, 123.1, 126.6, 142.1, 151.8, 154.1, 155.8; MS m/z 290 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{18}O_5$ 290.1155 (M^+), found 290.1143.

1,2-Carbonyldioxy-2-[1-(4-methylphenoxy)vinyl]ethane-1-spirocyclopentane (III-48c) (entry 3 in Table III-4)

Yield 87%; colorless oil; IR (neat) 2962, 2877, 1802, 1651, 1505 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.70–1.98 (5H, m), 2.20–2.31 (3H, m), 2.40 (3H, s), 4.19 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.49

(1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.96 (1H, s), 6.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.4$ Hz); MS m/z 274 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{18}O_4$ 274.1205 (M^+), found 274.1188.

1,2-Carbonyldioxy-2-(1-phenoxyvinyl)ethane-1-spirocyclopentane (III-48d)
(entry 4 in Table III-4)

Yield 81%; colorless oil; IR (neat) 2963, 2878, 1801, 1651, 1592, 1489 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.72–1.97 (5H, m), 2.03–2.24 (3H, m), 4.23 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.54 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.98 (1H, s), 7.06 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 7.5$ and 7.5 Hz), 7.38 (2H, dd, $J = 7.5$ and 7.5 Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 23.1, 23.5, 33.1, 39.2, 81.6, 91.0, 94.5, 115.3, 121.1, 121.1, 125.3, 130.0, 130.0, 153.8, 156.4; MS m/z 260 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{15}H_{16}O_4$ 260.1049 (M^+), found 260.1029.

1,2-Carbonyldioxy-2-[1-(1-naphthoxy)vinyl]ethane-1-spirocyclopentane (III-48e)
(entry 5 in Table III-4)

Yield 74%; colorless oil; IR (neat) 2962, 2877, 1800, 1651, 1597 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60–2.02 (5H, m), 2.17–2.40 (3H, m), 4.19 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.55 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 5.09 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.42–7.55 (3H, m), 7.70 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.84–7.90 (1H, m), 7.96–8.02 (1H, m); MS m/z 310 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{19}H_{18}O_4$ 310.1205 (M^+), found 310.1214.

1,2-Carbonyldioxy-2-[1-(4-chlorophenoxy)vinyl]ethane-1-spirocyclopentane (III-48f) (entry 6 in Table III-4)

Yield 70%; colorless oil; IR (neat) 2961, 2877, 1802, 1487 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.64–2.08 (6H, m), 2.10–2.30 (2H, m), 4.23 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 4.57 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 4.96 (1H, s), 6.98–7.03 (2H, m), 7.32–7.37 (2H, m); MS m/z 294 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{15}H_{15}O_4Cl$ 294.0681 (M^+), found 294.0670.

1,2-Carbonyldioxy-2-[1-(4-fluorophenoxy)vinyl]ethane-1-spirocyclopentane
(III-48g) (entry 7 in Table III-4)

Yield 54%; colorless oil; IR (neat) 2963, 2879, 1801, 1651, 1504 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.63–1.97 (5H, m), 1.98–2.10 (1H, m), 2.12–2.28 (2H, m), 4.17 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.53 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.97 (1H, s), 6.76–7.10 (4H, m); MS m/z 278 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{F}$ 278.0954 (M^+), found 278.0905.

1,2-Carbonyldioxy-2-[1-(4-acetylphenoxy)vinyl]ethane-1-spirocyclopentane
(III-48h) (entry 8 in Table III-4)

Yield 36%; colorless oil; IR (neat) 2963, 2878, 1800, 1682, 1598 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.64–1.97 (5H, m), 1.97–2.11 (1H, m), 2.13–2.29 (2H, m), 2.60 (3H, s), 4.41 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 4.73 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 4.98 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.00 (2H, d, $J = 9.0$ Hz); MS m/z 302 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5$ 302.1154 (M^+), found 302.1138.

Characterization Data of Cyclic Carbonates for Table III-5

1,2-Carbonyldioxy-2-[1-(4-methoxyphenoxy)vinyl]ethane-1-spirocyclohexane
(III-51) (entry 2 in Table III-5)

Yield 91%; colorless needles, mp 80–83 $^{\circ}\text{C}$ (from AcOEt-hexane); IR (KBr) 2925, 2850, 1795, 1620 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.18–1.40 (1H, m), 1.61–1.85 (7H, m), 1.97–2.13 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.17 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.47 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.72 (1H, s), 6.89 (2H, dt, $J = 9.0$ and 2.9 Hz), 6.97 (2H, dt, $J = 9.0$ and 2.9 Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 21.8, 21.9, 24.6, 30.6, 36.6, 55.5, 83.1, 85.6, 89.7, 114.9, 114.9, 122.1, 122.1, 147.1, 153.9, 156.3, 157.0; MS m/z 304 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5$ 304.1311 (M^+), found 304.1314.

1,2-Carbonyldioxy-2-[1-(4-methoxyphenoxy)vinyl]ethane-1-spirocycloheptane
(III-52) (entry 3 in Table III-5)

Yield 89%; colorless needles, mp 99–100 $^{\circ}\text{C}$ (from AcOEt-hexane); IR (KBr) 2926, 2859, 1794, 1648, 1507 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.47–1.84 (7H, m), 1.98–2.22 (5H, m), 3.81 (3H, s), 4.17 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.76 (1H, s), 6.89 (2H, dt, $J =$

9.3 and 2.9 Hz), 6.98 (2H, dt, $J = 9.3$ and 2.9 Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 21.8, 21.9, 28.9, 29.3, 33.5, 39.9, 55.5, 84.0, 89.6, 89.8, 114.9, 114.9, 122.1, 122.1, 147.0, 154.0, 156.4, 157.0; MS m/z 318 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$ 318.1468 (M^+), found 318.1464.

1,2-Carbonyldioxy-2-[1-(4-methoxyphenoxy)vinyl]ethane-1-spirocyclooctane
(III-53) (entry 4 in Table III-5)

Yield 80%; colorless oil; IR (neat) 2928, 2857, 1805, 1645, 1504 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.45–1.87 (10H, m), 1.93–2.11 (2H, m), 2.14–2.27 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.18 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.80 (1H, s), 6.90 (2H, dt, $J = 9.3$ and 3.0 Hz), 6.99 (2H, dt, $J = 9.3$ and 3.0 Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 21.1, 21.3, 24.1, 26.8, 28.4, 29.7, 34.5, 55.5, 83.1, 89.2, 89.9, 114.9, 114.9, 122.1, 122.1, 147.1, 153.9, 156.6, 157.0; MS m/z 332 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5$ 332.1624 (M^+), found 332.1605.

1,2-Carbonyldioxy-2-[1-(4-methoxyphenoxy)vinyl]ethane-1-spirocyclobutane
(III-54) (entry 5 in Table III-5)

Yield 63%; colorless prisms, mp 103–104 $^{\circ}\text{C}$ (from AcOEt-hexane); IR (KBr) 2959, 1791, 1652, 1507 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.69–1.84 (1H, m), 1.95–2.09 (1H, m), 2.36–2.46 (1H, m), 2.54–2.70 (3H, m), 3.80 (3H, s), 4.19 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.49 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.98 (1H, s), 6.89 (2H, dt, $J = 9.0$ and 2.4 Hz), 6.98 (2H, dt, $J = 9.0$ and 2.4 Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12.7, 30.4, 35.3, 55.5, 83.5, 85.4, 90.7, 114.9, 114.9, 122.2, 122.2, 147.1, 153.8, 156.9, 157.0; MS m/z 276 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_5$ 276.0998 (M^+), found 276.1009.

1,2-Carbonyldioxy-1,1-dimethyl-2-[1-(4-methoxyphenoxy)vinyl]ethane **(III-55)**
(entry 6 in Table III-5)

Yield 83%; colorless needles, mp 61–64 $^{\circ}\text{C}$ (from AcOEt-hexane); IR (KBr) 2970, 1802, 1650 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.59 (3H, s), 1.66 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.17 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.52 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.81 (1H, s), 6.89 (2H, dt, $J = 9.0$ and 3.0 Hz), 6.97 (2H, dt, $J = 9.0$ and 3.0 Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 27.3, 55.5, 82.8, 84.3, 89.1, 114.9,

114.9, 122.1, 122.1, 147.0, 153.7, 156.4, 157.0; MS m/z 264 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{14}H_{16}O_5$ 264.0998 (M^+), found 264.1015.

1,2-Carbonyldioxy-1,1-diethyl-2-[1-(4-methoxyphenoxy)vinyl]ethane (III-56)
(entry 7 in Table III-5)

Yield 47%; colorless needles, mp 51–53 °C (from AcOEt-hexane); IR (KBr) 2962, 1810, 1651 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.05 (6H, dt, $J = 9.6$ and 7.5 Hz), 1.81–2.03 (3H, m), 1.97–2.12 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.19 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.50 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.88 (1H, s), 6.89 (2H, dt, $J = 9.0$ and 2.4 Hz), 6.97 (2H, dt, $J = 9.0$ and 2.4 Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 7.0, 7.6, 25.2, 28.9, 55.5, 81.0, 88.7, 89.8, 114.9, 114.9, 122.1, 122.1, 147.1, 154.0, 156.6, 157.0; MS m/z 292 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{20}O_5$ 292.1311 (M^+), found 292.1274.

Syntheses of the Substrates with Internal Nucleophiles for Palladium-Catalyzed Reaction Study (Scheme III-10 and III-11)

1-(3-Phenoxycarbonyloxy-2-propynyl)cyclohexanol (III-57)

By following the same procedure described for **III-42**, the propargylic carbonate **III-57** was prepared from **III-37** and phenyl chloroformate: yield 62%, colorless oil; IR (neat) 3364, 2936, 2858, 1767, 1593 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.18–1.33 (1H, m), 1.44–1.77 (7H, m), 1.86–1.95 (2H, m), 2.20 (1H, brs), 4.89 (2H, s), 7.18 (2H, dt, $J = 7.5$ and 1.2 Hz), 7.26 (1H, tt, $J = 7.5$ and 1.2 Hz), 7.40 (2H, dt, $J = 7.5$ and 1.2 Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 23.0, 24.9, 39.4, 56.4, 68.5, 76.9, 91.7, 120.9, 126.2, 129.5, 151.1, 153.2; MS m/z 274 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{18}O_4$ 274.1205 (M^+), found 274.1201.

1-(3-Phenoxycarbonyloxy-2-propynyl)cyclohexanol (III-58)

By following the same procedure described for **III-42**, the propargylic carbonate **III-58** was prepared from **III-37** and *p*-methoxyphenyl chloroformate: yield 87%, colorless oil; IR (neat) 3404, 2936, 2857, 1770, 1605 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.18–1.32 (1H, m), 1.46–1.77 (7H, m), 1.83–1.98 (2H, m), 2.34 (1H, brs), 3.80 (3H, s), 4.88 (2H, s), 6.89 (2H, dt, $J = 9.3$ and 3.0 Hz), 7.10 (2H, dt, $J = 9.3$ and 3.0 Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 22.7, 24.7,

39.2, 55.2, 56.1, 68.1, 76.7, 91.6, 114.2, 121.6, 144.5, 153.4, 157.3; MS m/z 304 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{20}O_5$ 304.1311 (M^+), found 304.1295.

1-(3-Phenoxycarbonyloxy-2-propynyl)cycloheptanol (III-60)

By following the same procedure described for **III-42**, the propargylic carbonate **III-60** was prepared from **III-38** and *p*-methoxyphenyl chloroformate: yield 87%, colorless oil; IR (neat) 3406, 2933, 2858, 1760, 1598, 1505 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.48–1.71 (8H, m), 1.79–1.88 (2H, m), 1.98–2.05 (2H, m), 2.30 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.87 (2H, s), 6.89 (2H, dt, $J = 9.3$ and 2.4 Hz), 7.09 (2H, dt, $J = 9.3$ and 2.4 Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 21.9, 27.8, 42.6, 55.5, 56.3, 71.6, 76.2, 92.8, 114.5, 121.8, 144.7, 153.6, 157.5; MS m/z 318 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{18}H_{22}O_5$ 318.1467 (M^+), found 318.1442.

General Procedure for the Palladium-Catalyzed Cascade Reaction of 4-Aryloxycarbonyloxy-2-butyn-1-ol. Reaction of III-58 (Scheme III-11)

To a stirred solution of the propargylic carbonate **III-58** (42.1 mg, 0.138 mmol) in dioxane (3 mL) were added $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (7.1 mg, 0.0069 mmol) and dppe (10.9 mg, 0.0274 mmol) in sealed tube at rt. After stirring was continued for 2 h at the same temperature, the reaction mixture was concentrated and the residue was chromatographed on silica gel with hexane-AcOEt (90:10 v/v) as eluent to give the cyclic carbonate **III-51** (41.8 mg, 99%) as a colorless needles.

Characterization Data of the Cyclic Carbonates for Scheme III-11

1,2-Carbonyldioxy-2-(1-phenoxyvinyl)ethane-1-spirocyclohexane (III-59)

Colorless needles, mp 87–88 °C (from AcOEt–hexane); IR (KBr) 2938, 2864, 1798, 1651, 1592 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.24–1.38 (1H, m), 1.61–1.82 (7H, m), 1.96–2.14 (2H, m), 4.26 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.56 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.73 (1H, s), 7.06 (2H, dt, $J = 7.5$ and 1.2 Hz), 7.20 (1H, tt, $J = 7.5$ and 1.2 Hz), 7.39 (2H, dt, $J = 7.5$ and 1.2 Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 21.8, 21.9, 24.7, 30.7, 36.6, 83.1, 85.6, 90.9, 121.0, 121.0, 125.3, 130.0, 130.0, 153.9, 153.9, 155.6; MS m/z 274 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{16}H_{18}O_4$ 274.1205 (M^+), found 274.1208.

1,2-Carbonyldioxy-2-(1-phenoxyvinyl)ethane-1-spirocycloheptane (III-61)

Colorless oil; IR (neat) 2930, 2860, 1794, 1591 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.50–1.82 (8H, m), 1.99–2.21 (4H, m), 4.26 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.77 (1H, s), 7.06 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.20 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.38 (2H, dd, $J = 8.7$ and 7.8 Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 21.8, 21.9, 28.8, 29.2, 33.5, 39.9, 83.9, 89.5, 91.0, 121.0, 121.0, 125.2, 129.9, 129.9, 153.8, 153.9, 155.7; MS m/z 288 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_4$ 288.1361 (M^+), found 288.1382.

Experimental Procedures and Characterization Data for Scheme III-12

[(1R*,2R*) and (1S*,2R*)]-2-Phenyl-1-[3-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propynyl]cyclohexanol (III-62a and III-62b)

To a stirred solution of tetrahydro-2-(2-propynyloxy)-2H-pyran (2.42 mL, 17.2 mmol) and TMEDA (2.60 mL, 17.2 mmol) in THF (120 mL) was added dropwise a 1.60 M solution of BuLi in THF (10.8 mL, 17.2 mmol) at -78°C . After stirring was continued for 1 h at -78°C , a solution of cyclobutanone **III-61** (1.60 g, 9.18 mmol) in THF (30 mL) was added dropwise to this reaction mixture, and stirring was continued for 1 h at the same temperature. The reaction mixture was diluted with water and extracted with Et_2O . The combined extracts were washed with aqueous NH_4Cl and saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (80:20 v/v) as eluent to give the acetylenic alcohol **III-62a** (1.23 g, 43%) and **III-62b** (1.56 g, 54%). **III-62a**: colorless oil; IR (neat) 3440, 2937, 2855 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.30–1.88 (13H, m), 2.00–2.10 (1H, m), 2.12–2.21 (1H, m), 2.77 (1H, dd, $J = 13.0$ and 3.6 Hz), 3.39–3.50 (1H, m), 3.69–3.78 (1H, m), 4.15 (2H, s), 4.55 (0.5H, t, $J = 3.6$ Hz), 4.65 (0.5H, t, $J = 3.3$ Hz), 7.20–7.37 (5H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 18.7, 20.6, 25.2, 25.8, 26.7, 30.0, 39.8, 52.4, 53.8, 61.6, 68.8, 80.5, 90.0, 95.9, 126.8, 127.9, 127.9, 129.3, 129.3, 141.9; MS m/z 314 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$ 314.1882 (M^+), found 314.1885. **III-62b**: colorless needles; mp 68 – 70°C ; IR (KBr) 3463, 2932, 2852 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.28–1.44 (1H, m), 1.48–1.88 (11H, m), 1.94–2.08 (1H, m), 2.12–2.17 (2H, m), 2.65 (1H, dd, $J = 12.9$ and 3.0 Hz), 3.47–3.55 (1H, m), 3.79–3.87 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.77 (0.5H, t, $J = 3.0$ Hz), 4.83 (0.5H, t, $J = 3.0$ Hz), 7.23–7.39 (5H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 18.9, 24.0, 25.2, 25.9, 29.8, 30.1, 40.2, 53.9, 54.8, 61.9, 72.4, 83.4, 86.8,

96.3, 127.2, 128.0, 128.0, 129.5, 129.5, 140.6; MS m/z 314 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{20}H_{26}O_3$ 314.1882 (M^+), found 314.1859.

(1*R, 2*R**)-1-(3-Hydroxy-1-propynyl)-2-phenylcyclohexanol (III-63)**

To a stirred solution of acetylenic alcohol **III-62a** (517 mg, 1.64 mmol) in MeOH was added a catalytic amount of TsOH monohydrate at rt. After stirring was continued for 2 h at the same temperature, the reaction mixture was diluted with water and extracted with AcOEt. The combined extracts were washed with aqueous $NaHCO_3$ and saturated aqueous NaCl. The residue upon workup was chromatographed on silica gel with hexane–AcOEt (60:40 v/v) as eluent to give the diol **III-63** (310 mg, 82%) as colorless needles; mp 86–87 °C (from AcOEt–hexane); IR (KBr) 3314, 2930, 2856, 1605, 1501 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.29–1.44 (1H, m), 1.54–1.85 (5H, m), 2.06 (1H, ddd, J = 13.2, 12.9 and 3.3 Hz), 2.12–2.15 (3H, m), 2.73 (1H, dd, J = 12.9 and 3.6 Hz), 4.00 (2H, s), 7.20–7.33 (5H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 20.5, 25.8, 26.5, 39.6, 50.5, 52.4, 68.7, 83.0, 89.7, 126.9, 127.9, 127.9, 129.4, 129.4, 141.8; MS m/z 230 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{15}H_{18}O_2$ 230.1307 (M^+), found 230.1301.

(1*R, 2*R**)-1-(3-Methoxycarbonyloxy-2-propynyl)-2-phenylcyclohexanol (III-64)**

By following the same procedure described for **III-42**, the propargylic carbonate **III-64** was prepared from **III-63**: quantitative yield, colorless oil; IR (neat) 3502, 2936, 2857, 1755 cm^{-1} ; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30–1.46 (1H, m), 1.54–1.89 (6H, m), 2.08 (1H, ddd, J = 13.2, 12.6 and 3.6 Hz), 2.14–2.19 (1H, m), 2.78 (1H, dd, J = 12.9 and 3.6 Hz), 3.79 (3H, s), 4.62 (2H, s), 7.22–7.32 (5H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 20.4, 25.7, 26.3, 39.3, 52.2, 54.9, 55.5, 68.7, 78.0, 91.4, 127.0, 128.0, 128.0, 129.3, 129.3, 141.4, 155.2; MS m/z 288 (M^+); HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{20}O_4$ 288.1362 (M^+), found 288.1374.

(1*S, 2*R**)-1-Allenyl-2-phenylcyclohexanol (III-65)**

To a stirred suspension of LAH (31.4 mg, 0.827 mmol) in Et_2O (10 mL) was added dropwise the solution of propargyl THP ether **III-62a** (202 mg, 0.636 mmol) in Et_2O (5 mL) at rt. After refluxing for 4 h, the reaction mixture was treated with the minimum amount of cold water, and filtered through Celite. The residue upon evaporation of the solvent was chromatographed with

hexane–AcOEt (90:10 v/v) as eluent to give the allenic alcohol **III-65** (106 mg, 78%) as a colorless oil. IR (neat) 3564, 3445, 2933, 2855, 1954, 1601 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (1H, m), 1.53 (1H, brs), 1.58–1.68 (3H, m), 1.78 (1H, m), 1.82–1.93 (2H, m), 2.12 (1H, dddd, $J = 13.0, 13.0, 13.0$ and 3.8 Hz), 2.58 (1H, dd, $J = 13.0$ and 3.8 Hz), 4.50 (1H, dd, $J = 10.3$ and 6.5 Hz), 4.73 (1H, dd, $J = 10.3$ and 6.5 Hz), 5.09 (1H, t, $J = 6.5$ Hz), 7.19–7.29 (5H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 21.4, 26.1, 28.0, 38.7, 52.8, 71.3, 78.4, 99.9, 126.5, 127.9, 127.9, 129.4, 129.4, 142.2, 205.5; MS m/z 214 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}$ 214.1357 (M^+), found 214.1317.

[(1S*,2S*,5R*) and [(1R*,2S*,5R*)]-2-Isopropenyl-5-methyl-1-[3-(2H-tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propynyl]cyclohexanol (III-66a and III-66b)

By following the same procedure described for **III-62a** and **III-62b**, the acetylenic alcohols **III-66a** and **III-66b** were prepared from (–)-menthone. **III-66a**: Yield 68%, colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +5.44$ (c 4.3, CHCl_3); IR (neat) 3450, 2948, 2868 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.82–1.00 (1H, m), 0.87 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 0.93 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 0.96 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.26–1.41 (3H, m), 1.45–1.66 (5H, m), 1.69–1.88 (5H, m), 1.95 (1H, ddd, $J = 13.5, 3.0$ and 3.0 Hz), 2.37 (1H, dtt, $J = 6.9, 6.9$ and 1.8 Hz), 3.49–3.57 (1H, m), 3.81–3.89 (1H, m), 4.31 (2H, m), 4.83 (1H, t, $J = 3.0$ Hz); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 18.5, 18.9, 20.3, 21.8, 23.7, 25.2, 27.1, 28.2, 30.1, 34.7, 50.0, 50.3, 54.1, 61.9, 71.7, 79.2, 90.8, 96.4; MS m/z 294 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3$ 294.2195 (M^+), found 294.2212. **III-66b**: Yield 22%, colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -20.6$ (c 4.6, CHCl_3); IR (neat) 3440, 2938, 2869 cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.83–0.98 (1H, m), 0.90 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 0.96 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 0.98 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.16–1.38 (3H, m), 1.49–1.88 (9H, m), 1.96 (1H, ddd, $J = 11.7, 2.7$ and 2.7 Hz), 2.16 (1H, dtt, $J = 6.3, 6.3$ and 2.1 Hz), 2.62 (1H, brs), 3.49–3.56 (1H, m), 3.81–3.89 (1H, m), 4.31 (2H, s), 4.83 (1H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 18.0, 18.8, 21.6, 23.7, 23.9, 25.2, 26.1, 30.0, 30.4, 34.5, 51.1, 52.7, 54.1, 61.8, 71.6, 82.1, 88.4, 96.4; MS m/z 294 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_3$ 294.2195 (M^+), found 294.2160.

(1S*, 2S*, 5R*)-1-(3-Hydroxy-1-propynyl)-2-isopropenyl-5-methylcyclohexanol (III-67)

By following the same procedure described for **III-63**, the diol **III-67** was prepared from **III-68**: yield 91%, mp 83–84 °C; $[\alpha]_D^{26} +9.07$ (*c* 1.8, CHCl₃); IR (KBr) 3302, 3229, 2952, 2931, 2869 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.82–0.96 (1H, m), 0.87 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 0.93 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 0.96 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 1.24–1.53 (4H, m), 1.65–1.81 (2H, m), 1.97 (1H, ddd, *J* = 13.5, 3.0 and 3.0 Hz), 2.23 (1H, brs), 2.36 (1H, dt, *J* = 7.2, 7.2 and 1.8 Hz), 2.87 (1H, brs), 4.30 (2H, s); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 18.5, 20.3, 21.8, 23.7, 27.1, 28.2, 34.6, 49.9, 50.3, 50.8, 71.8, 81.7, 90.3; MS *m/z* 210 (*M*⁺); HRMS *m/z* calcd for C₁₃H₂₂O₂ 210.1620 (*M*⁺), found 210.1646.

(1S*, 2S*, 5R*)-2-Isopropenyl-1-(3-methoxycarbonyloxy-2-propynyl)-5-methylcyclohexanol (III-68)

By following the same procedure described for **III-42**, the propargylic carbonate **III-68** was prepared from **III-67**: yield 95%, colorless oil; $[\alpha]_D^{26} +4.98$ (*c* 3.7, CHCl₃), IR (neat) 3501, 2953, 2869, 2237, 1755 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.82–0.95 (1H, m), 0.87 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 0.92 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.95 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.24–1.53 (4H, m), 1.67–1.81 (2H, m), 1.85 (1H, brs), 1.95 (1H, ddd, *J* = 13.8, 2.4 and 2.4 Hz), 2.31 (1H, dt, *J* = 6.9, 6.9 and 1.8 Hz), 3.81 (3H, s), 4.78 (2H, s); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 18.5, 20.3, 21.7, 23.6, 26.9, 28.2, 34.6, 49.7, 50.2, 54.9, 55.7, 71.6, 76.6, 92.3, 155.3; MS *m/z* 268(*M*⁺); HRMS *m/z* calcd for C₁₅H₂₄O₄ 268.1675 (*M*⁺), found 268.1680.

(1S*, 2S*, 5R*)-1-Allenyl-2-isopropenyl-5-methylcyclohexanol (III-69)

By following the same procedure described for **III-65**, the allenic alcohol **III-69** was prepared from **III-66a**: yield 86%, colorless oil; $[\alpha]_D^{25} -32.6$ (*c* 3.3, CHCl₃); IR (neat) 3586, 3481, 2952, 2867, 1954 cm⁻¹; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.82–0.95 (1H, m), 0.87 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 0.89 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.90 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.08 (1H, ddd, *J* = 13.3, 5.7 and 2.3 Hz), 1.10 (1H, dd, *J* = 13.7 and 13.7 Hz), 1.42–1.56 (3H, m), 1.64 (1H, ddd, *J* = 13.7, 3.4 and 2.6 Hz), 1.70–1.88 (2H, m), 2.11 (1H, dt, *J* = 6.9, 6.9 and 2.3 Hz), 4.88–4.98 (2H, m), 5.25 (1H,

t, $J = 6.6$ Hz); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 18.5, 21.1, 22.1, 23.7, 27.0, 27.9, 34.9, 49.7, 49.9, 74.1, 79.0, 100.8, 205.3; MS m/z 194 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}$ 194.1671 (M^+), found 194.1679.

Characterization Data of Cyclic Carbonates for Scheme III-13

(1*R, 2*R**)-1,2-Carbonyldioxy-2-[1-(4-methoxyphenoxy)vinyl]ethane-1-spiro-[(1'*R**, 2'*R**)-2-phenylcyclohexane (III-70)**

Colorless prisms, mp 188–190 °C (from AcOEt-hexane); IR (KBr) 2944, 1788, 1649, 1506 cm^{-1} ; ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.42–1.53 (1H, m), 1.78–1.87 (4H, m), 1.89–1.94 (1H, m), 2.14 (1H, ddd, $J = 13.4$, 13.0 and 3.4 Hz), 2.22–2.30 (1H, m), 2.82 (1H, dd, $J = 13.0$ and 3.8 Hz), 3.80 (3H, s), 4.14 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.43 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.75 (1H, s), 6.89 (2H, dt, $J = 9.2$ and 2.3 Hz), 6.96 (2H, dt, $J = 9.2$ and 2.3 Hz), 7.26–7.35 (5H, m); ^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 21.5, 25.5, 29.8, 32.0, 50.9, 55.6, 79.4, 86.6, 89.0, 114.9, 114.9, 122.1, 122.1, 127.8, 127.8, 129.0, 129.0, 129.4, 139.4, 147.1, 153.5, 156.4, 157.0; MS m/z 380 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{O}_5$ 380.1624 (M^+), found 380.1601.

[(1*S*, 2*S*) and (1*S*, 2*R*)]-1,2-Carbonyldioxy-2-[1-(4-methoxyphenoxy)vinyl]ethane-1-spiro-[(1*S*', 2*S*', 5*R*')-2-isopropenyl-5-methylcyclohexane (III-71a+III-71b) ($dr=13.3/1$)

Colorless oil; IR (neat) 2955, 2870, 1799, 1651, 1504 cm^{-1} ; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.71–1.03 (10H, m), 1.12–1.22 (0.07H, m), 1.34–1.43 (1.86H, m), 1.47–1.96 (4.07H, m), 2.11–2.24 (1.93H, m), 2.31 (0.07H, dq, $J = 7.2$ and 7.2 Hz), 3.79 (0.21H, s), 3.80 (2.79H, s), 4.18 (0.93H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.21 (0.07H, dd, $J = 3.0$ and 1.5 Hz), 4.49 (0.93H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.65 (0.07H, dd, $J = 3.0$ and 1.5 Hz), 4.81 (0.07H, t, $J = 1.5$ Hz), 5.04 (0.93H, s), 6.80–7.01 (4H, m); MS m/z 360 (M^+); HRMS m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_5$ 360.1937 (M^+), found 360.1970.

引用文献とノート

- 1) (a) Davies, S. G.; *Organotransition Metal Chemistry; Application to Organic Synthesis*; Pergamon Press, 1982. (b) Wilkinson, G.; *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 8; Pergamon Press, 1982. (c) Pearson, A. J.; *Metallo-organo Chemistry*; John Wiley & Sons, 1985. (d) Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*; University Science Book, 1987. (e) Harrington, P. J. *Transition Metals in Total Synthesis*; John Wiley & Sons, 1990. (f) McQuillin, F. J.; Parker, D. G.; Stephenson, G. R. *Transition Metal Organometallics for Organic Synthesis*; Cambridge University Press, 1991. (g) 辻二郎, 有機合成を変えた遷移金属, 化学同人, 1991. (h) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*; John Wiley & Sons, 1995. (i) 辻二郎, 遷移金属が拓く有機合成; 化学同人, 1997.
- 2) Zhang, Y.; Wu, G.; Agnel, G.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8590.
- 3) (a) Overman, L. E.; Ricca, D. J.; Tran, V. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2042. (b) Kucera, D. J.; O'Connor, S. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5304. (c) Overman, L. E. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66*, 1423.
- 4) Holton, R. A.; Sibi, M. P.; Murphy, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 314.
- 5) (a) Boontanonda, P.; Grigg, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 583. (b) Clark, G. R.; Thiensathit, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2503. (c) Liebeskind, L. S.; Mitchell, D.; B. Foster, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7908. (d) Demuth, M.; Pandey, B.; Wietfeld, B.; Said, H.; Viader, J. *Helv. Chim. Acta*, **1988**, *71*, 1392. (e) de Almeida Barbosa, L.-C.; Mann, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 177. (f) Nemoto, H.; Shiraki, M.; Fukumoto, K. *Synlett* **1994**, 599. (g) Nemoto, H.; Miyata, J.; Fukumoto, K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10363.
- 6) 天然物合成への応用: (a) Nemoto, H.; Nagamochi, M.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 2329. (b) Nemoto, H.; Nagamochi, M.; Ishibashi, H.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 74. (c) Nemoto, H.; Miyata, J.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1933. (d) Nemoto, H.; Takahashi, E.; Ihara, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 517.
- 7) Nemoto, H.; Miyata, J.; Yoshida, M.; Raku, N.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7850.

- 8) (a) Nemoto, H.; Yoshida, M.; Fukumoto, K.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 907. (b) Yoshida, M.; Ismail, A.-H.; Nemoto, H.; Ihara, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2000**, 2629.
- 9) (a) McCullough, D. W.; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 27. (b) Sharpless の不斉エポキシ化反応を用いた光学活性シクロブタノンの合成: Nemoto, H.; Fukumoto, K. *Synlett* **1997**, 863 and references cited therein.
- 10) Wang, Z.-X.; Tu, Y.; Frohn, M.; Zhang, J.-R.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 11224.
- 11) (a) Zhang, W.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2296. (b) Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063.
- 12) Kim, S.; Uh, K. H.; Lee, S.; Park, J. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3395.
- 13) (a) Larock, R. C.; Berrios-Pena, N. G.; Fried, C. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2602. (b) Yamamoto, Y.; Al-Masum, M.; Asao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6019. (c) Larock R. C.; Zenner, J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 482. (d) Trost, B. M.; Gerusz, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5156. (e) Desarbres, E.; Merour, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 43. (f) Yamamoto, Y.; Al-Masum, M.; Fujiwara, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 381. (g) Doi, T.; Yanagisawa, A.; Nakanishi, S.; Yamamoto, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2602.
- 14) Nemoto, H. Yoshida, M.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6450.
- 15) Yoshida, M.; Sugimoto K.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5089.
- 16) For review, see; Tsuji, J.; Mandai, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2589 and references cited therein. (a) Tsuji, J.; Watanabe, I.; Minami, I.; Shimizu, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2196. (b) Minami, I.; Yuhara, M.; Watanabe H.; Tsuji, J. *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334*, 225. (c) Greeves, N.; Torode, J. S.; *Synthesis* **1993**, 1109. (d) Geng, L.; Lu, X. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 111. (e) Minami, I.; Yuhara, Y.; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 629.
- 17) Yoshida, M.; Nemoto, H.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8583.
- 18) Yoshida, M.; Ihara, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 616.
- 19) (a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3239. (b) Micheli, R. A.; Hajos, Z. G.; Cohen, N. C.; Parrish, D. R.; Portland, L. A.; Sciamanna, W.; Scott, M. A.;

- Wehrli, D. A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 675. (c) Denmark, S. E.; Germanas, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1231. (d) Daniewski, A. R.; Kiegiel, J. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 115. (e) Takahashi, K.; Mikami, K.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5277. (f) Ihara, M.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4497.
- 20) Narasimhan, N. S.; Mali, R. S.; Barve, M. V. *Synthesis* **1979**, 906.
- 21) Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033.
- 22) Stafford J. A.; McMurry, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2531.
- 23) Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392.
- 24) 図中の三次元分子構造は MOPAC97/PM 3 を用いて最適化を行った.
- 25) W. L. Brown and A. G. Fallis, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 607.
- 26) 一般にトランスのベンゾ及びナフトヒドリンダンの angular メチル基の化学シフトは, 芳香環の異方性効果によりシスのものよりも高磁場シフトすることが知られている.
- 27) Hegedus, L. S.; Williams, R. E.; McGuire, M. A.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8590.
- 28) 最近のエキレニンの全合成: Takano, S.; Inomata, K.; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 1544.
- 29) Bilger, C.; Demerseman, P.; Royer, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1987**, *22*, 363.
- 30) Yoshida, M.; Ismail, M. A.-H.; Nemoto, H.; Ihara, M. *Heterocycles* **1999**, *50*, 673.
- 31) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092.
- 32) 本成績体の立体化学は **I-7a** と同様に NOESY スペクトルを用いて決定した.
- 33) Birch, A. J.; Subba Rao, G. S. R. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, *23*, 2763.
- 34) Nemoto, H.; Shiraki, M.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1347.
- 35) Cowie, J. C.; Landor, P. D.; Landor, S. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 720.
- 36) 七員環を含む天然物の合成研究: (a) Booker-Milburn, K. I. *Synlett* **1992**, 809. (b) Marcos, I. S.; Oliva, I. M.; Diniz, D.; Basabe, P.; Lithgow, A. M.; Moro, R. F.; Garrido, N. M.; Urones, J. G. *Tetrahedron*. **1995**, *51*, 12403. (c) Winkler, J. D.; Hong, B.-C.; Bahador, A.; Kazanietz, M. G.; Blumberg, P. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1381. (d)

- Molander G. A.; Harris, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3705. (e) Lautens, M.; Kumanovic, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1954. 八員環を含む天然物の合成研究: (a) Booker-Milburn, K. I.; Thompson, D. F. *Synlett* **1993**, 592. (b) Molander G. A.; Eastwood, P. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4559. (c) Miller, S. J.; Kim, S.-H.; Chen, Z.-R.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2108. (d) Myers A. G.; Condroski, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3057.
- 37) (a) Ma, S.; Negishi, E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4730. (b) Ma, S.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6345.
- 38) (a) Krabelas, K.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5286. (b) Abelman, M. M.; Oh, T.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4130. (c) Krabelas, K.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4909. (d) Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738.
- 39) モレキュラーシーブスを用いたパラジウムによる触媒反応に関する最近の報告: (a) Lautens, M.; Ren, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9597. (b) Trost, B. M.; Higuchi, R. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10094.
- 40) Kupchan, S. M., Eakin, M. A.; Thomas, A. M. *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 9597.
- 41) Ayanoglu, E.; Gebreyesus, T.; Beechan, C. M.; Djerassi, C. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 276.
- 42) (a) Jeong, I-Y.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8677-8680. (b) Jeong, I-Y.; Nagao, Y. *Synlett* **1999**, 576-578.
- 43) Owada, Y.; Matsuo, T.; Iwasawa, N. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11069.
- 44) Trost, B. M.; Keeley, D. E.; Arndt, H. C.; Bogdanowicz, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3088.
- 45) Saimoto, M.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3078.
- 46) Montijn, P. P.; Brandsma, L.; Arens, J. F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1967**, *86*, 129.
- 47) パラジウム触媒を用いたビニルオキシランと二酸化炭素からの環状炭酸エステルの合成: (a) Fujinami, T.; Suzuki, T.; Kamiya, M.; Fukuzawa, S.; Sakai, S. *Chem. Lett.* **1985**, 199. (b) Trost, B. M.; Angle, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6123. (c) Trost, B. M.; Lynch, J. K.; Angle, S. R. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 375. (d) Wershofen, S.; Scharf, H. D. *Synthesis*, **1988**, 854. (e) Suzuki, S.; Fujita, Y.; Kobayashi, Y.; Sato, F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3487.

- 48) パラジウム触媒を用いたアレニルアルコールと二酸化炭素からの環状炭酸エステルの合成: Uemura, K.; Shiraishi, D.; Noziri, M.; Inoue, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 1063.
- 49) Bäckvall 等はパラジウム触媒を用いた炭酸アリルとアミンの求核置換反応において、アリルカルバメートを副生成物として得ている。本化合物は、系内の二酸化炭素とアミンから生じた R_2NCOO^- による π -アリルパラジウム中間体への求核付加により生成したものと考えられる。Bäckvall, J. E.; Granberg, K. L.; Heumann, A. *Isr. J. Chem.* **1991**, 31, 17.

発表論文リスト

1. Allenylcyclobutanol, a versatile initiator for the palladium-catalyzed cascade reaction: a novel route to bicyclo[5.3.0] and -[6.3.0] frameworks.
Nemoto, H.; Yoshida, M.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6450-6451.
2. A novel palladium-mediated cascade reaction triggered by strain release of the cyclobutane system. A new general route to benzo- and naphthohydrindans.
Nemoto, H.; Miyata, J.; Yoshida, M.; Raku, N. Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7850-7857.
3. A novel strategy for the enantioselective synthesis of the steroidal framework using cascade ring expansion reactions of small ring systems—asymmetric total synthesis of (+)-equilenin.
Nemoto, H.; Yoshida, M.; Fukumoto, K.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 907-910.
4. Novel method for the synthesis of chiral 4-aryl- γ -butyrolactones via cascade asymmetric epoxidation–ring expansion–Baeyer-Villiger reaction of cyclopropylidene derivatives.
Yoshida, M.; Ismail, M. A-H.; Nemoto, H.; Ihara, M. *Heterocycles* **1999**, 50, 673-675.
5. Palladium-catalyzed cascade ring expansion reaction of 1-(3-methoxycarbonyloxy-1-propynyl)cyclobutanols with phenols.
Yoshida, M.; Nemoto, H.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8583-8586.
6. Palladium-catalyzed stereospecific ring expansion reaction of allenylcyclobutanols with aryl iodides: a novel route to the α -substituted cyclopentanones with quaternary carbon stereocenters.
Yoshida, M.; Sugimoto, K.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5089-5092.
7. Asymmetric total synthesis of (+)-equilenin utilizing two types of cascade ring expansion reactions of small ring system.
Yoshida, M.; Ismail, M. A-H.; Nemoto, H.; Ihara, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 2629-2635.
8. Palladium-catalyzed domino reaction of 4-methoxycarbonyloxy-2-butyne-1-ols with phenols: a novel synthetic method for cyclic carbonates with recycling of CO₂.
Yoshida, M.; Ihara, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 616-619.